

BOALA CRONICĂ CORONARIANĂ

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

James A. de Lemos, MD

profesor de medicină

Universitatea din Texas Southwestern Medical Center Dallas, Texas

Torbjorn Omland, MD, PhD, MPH

profesor de medicină

Universitatea din Oslo

Oslo, Norvegia

ELSEVIER

1600 John F. Kennedy Blvd.
Ste 1800
Philadelphia, PA 19103-2899

BOALA CRONICĂ A ARTERELOR CORONARIE:
UN COMPANIER AL BOLII DE INIMA LUI BRAUNWALD

ISBN: 978-0-323-42880-4

Copyright © 2018 de către Elsevier, Inc. Toate drepturile rezervate.

Imagini de copertă:

Imagine tomografică cu coerență optică de la Tearney GJ, Regar E, Akasaka T și colab. Standarde de consens pentru achiziția, măsurarea și raportarea studiilor de tomografie cu coerență optică intravasculară: un raport de la Grupul Internațional de Lucru pentru Standardizarea și Validarea Tomografiei de Coerență Optică Intravasculară. J Am Coll Cardiol 2012;59:1058-72.

Studiu cu ultrasunete intravasculare prin amabilitatea sfam_photo, © Shutterstock; Stenoza arterei coronare descendente anterioare stânga pe angiografie, prin amabilitatea lui Kalewa, © Shutterstock; Grafice de bypass arterial coronarian pe CT cardiac prin amabilitatea wr588xlwnxj4cs, © 123RF.COM

Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reproducă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiare, înregistrare sau orice sistem de stocare și recuperare a informațiilor, fără permisiunea scrisă a editorului. Detalii despre cum să solicitați permisiunea, informații suplimentare despre politicile de permisiuni ale editorului și aranjamentele noastre cu organizații precum Centrul de autorizare a drepturilor de autor și Agenția de licențiere a drepturilor de autor, pot fi găsite pe site-ul nostru web: www.elsevier.com/permissions.

Această carte și contribuțiile individuale conținute în ea sunt protejate prin drepturi de autor de către Editor (altele decât cele menționate aici).

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiențe ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Datele de catalogare în publicație ale Bibliotecii Congresului

Nume: De Lemos, James A., editor. I Omland, Torbjorn, editor.

Titlu: Boala coronariană cronică: un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald / [editat de] James de Lemos, Torbjorn Omland.

Alte titluri: Completat de (expresie): boala cardiacă a lui Braunwald. ediția a 10-a.

Descriere: Philadelphia, PA : Elsevier, [2018] I Complementat de: Braunwald's heart disease / editat de Douglas L. Mann, Douglas P Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald. ediția a 10-a. [2015]. I Include referințe bibliografice și index.

Identificatori: LCCN 2016036816 I ISBN 9780323428804 (copertă cartonată: hârtie alk.) Subiecte: I MESH: Coronary Artery Disease

Clasificare: LCC RC685.C6 I NLM WG 300 I DDC 616.1/23-dc23 Înregistrare LC disponibilă la <https://lccn.loc.gov/2016036816>

Executive Content Strategist: Dolores Meloni

Specialist senior în dezvoltare de conținut: Margaret Nelson

Director Servicii Publicare: Patricia Tannian

Manager senior de proiect: Cindy Thoms

Designer de carte: Renee Duenow

Tipărit în China

International ⁱⁿ developing
countries

Last digit is the print number: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

www.elsevier.com • www.bookaid.org

Soției mele, Zena, și copiilor, Nick, Mikaela și Ben.

*Vă mulțumesc pentru sprijinul și dragostea voastră constantă și pentru că v-ați asigurat că rămân mereu
concentrat pe lucrurile care contează cu adevărat.*

James A. de Lemos

Lui Anne Karin și copiilor mei, Dagne, Åsne, Tarjei și Erlend

În memoria tatălui meu, Geirmund

Torbjorn Omland

Colaboratori

Dr. Stephan Achenbach

profesor de medicină
Departamentul de Cardiologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Erlangen, Germania

Krishna G. Aragam, MD

Fellow în Medicină Cardiovasculară
Spitalul General Massachusetts
Boston, Massachusetts, SUA

Suzanne V. Arnold, MD, MHA

Profesor asociat de Medicină
Universitatea din Missouri-Kansas City
Departamentul de Cardiologie
Institutul Inimii Sf. Luca Mid America
Kansas City, Missouri, SUA

Magnus Back, MD, PhD

Profesor asociat de Cardiologie
Departamentul de Cardiologie
Spitalul Universitar Karolinska
Centrul de Medicină Moleculară
Institutul Karolinska
Stockholm, Suedia

Michael J. Blaha, MD, MPH

Asistent universitar de Medicină
Director de cercetare clinică
Divizia de Cardiologie
Centrul Ciccarone Johns Hopkins pentru Prevenirea
Boli de inimă
Baltimore, Maryland, SUA

Stefan Blankenberg, MD

Profesor de Medicină Internă
Director
Clinică de Cardiologie Generală și Intervențională
Centrul Universitar al Inimii Hamburg
Hamburg, Germania

Roger S. Blumenthal, MD

Profesorul de cardiologie Kenneth Jay Pollin
Johns Hopkins profesor de medicină și director de
epidemiologie
Centrul Ciccarone pentru Prevenirea Bolilor Inimii
Baltimore, Maryland, SUA

Paolo G. Camici, MD

profesor de cardiologie
Universitatea Vita Salute și Spitalul San Raffaele
Milano, Italia

Mina K. Chung, MD

profesor de medicină

Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Universitatea Case Western Reserve
Personal, Medicină Cardiovasculară
Clinica Cleveland
Cleveland, Ohio, SUA

Joaquin E. Cigarroa, MD

Profesor asociat de Medicină
Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon
Institutul Cardiovascular Knight
Portland, Oregon, SUA

Filippo Crea, MD

profesor de cardiologie
Departamentul de Științe Cardiovasculare
Universitatea Catolică a Sacrei Inimi
Roma, Italia

Karina W. Davidson, PhD, MASc

Profesor de Medicină și Psihiatrie
Prodecan, Eficacitate organizațională
Director Academic
Spitalul Presbiterian din New York-Colegiul de Medici și
Chirurgi al Universității Columbia
New York, New York, SUA

Alban De Schutter, MD, MSc

Fellow Cardiologie Intervențională
Centrul medical Langone al Universității din New York
New York, New York

Marcelo F. Di Carli, MD

Profesor asistent de radiologie și medicină Harvard Medical
School
Șef de Medicină Nucleară
Spitalul Brigham and Women's Boston, Massachusetts,
SUA

Pamela S. Douglas, MD, MACC

Ursula Geller Profesor de Cercetare în Boli Cardiovasculare
Departamentul de Medicină (cardiologie) Duke University
School of Medicine Durham, North Carolina, SUA

Gregory Ducrocq, MD, PhD

Departamentul de Cardiologie
Spitalul Bichat
Asistență Publică Hopitaux de Paris
Paris, Franța

Connor A. Emdin, HBSc

Broad Institute din Massachusetts
Institutul de Tehnologie și Harvard
Cambridge, Massachusetts, SUA

Obi Emeruwa, MD, MBA

Rezident postdoctoral
Departamentul de Medicină
Spitalul Presbiterian din New York-Universitatea Columbia
Centrul Medical
New York, New York, SUA

Jonathan R. Enriquez, MD

Profesor asociat de Medicină
Divizia de Cardiologie
Universitatea din Missouri- Kansas City Director, Unitatea
de îngrijire coronariană Truman Medical Center
Kansas City, Missouri, SUA

William F Fearon, MD

profesor de medicină
Director de Cardiologie Intervențională Centrul Medical al
Universității Stanford Stanford, California, SUA

Christopher B. Fordyce, MD, MSc

Asistent universitar clinic
Divizia de Cardiologie
Universitatea din Columbia Britanică
Director asociat
Unitatea de Terapie Intensivă Cardiacă
Spitalul General din Vancouver
Vancouver, British Columbia, Canada

Thomas A. Gaziano, MD, MHS, MSc

Profesor asistent
Facultatea de Medicină din Harvard
Medic
Medicina Cardiovasculară
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts, SUA

Bernard Gersh, MB, ChB, DPhil

profesor de medicină
Colegiul de Medicină din Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, SUA

Gitsios Gitsioudis, MD

Departamentul de Cardiologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Erlangen, Germania

Yuanlin Guo, MD

profesor de cardiologie
David Geffen School of Medicine de la UCLA
Los Angeles, California, SUA
Centrul Național pentru Boli Cardiovasculare și Spitalul
FU WAI
Beijing, China

Jesper K. Jensen, MD, PhD

Departamentul de Cardiologie
Spitalul Universitar din Aarhus
Skejby, Danemarca

E. Marc Jolicœur, MD, MSc, MHS

Profesor asociat de Medicină

Rory Hachamovitch, MD

Personal cardiolog
Departamentul de Medicină Cardiovasculară
Secția Imagistică Cardiovasculară
Clinica Cleveland
Cleveland, Ohio, SUA

Goran K. Hansson, MD, PhD

Profesor de Cercetare Cardiovasculară
Departamentul de Medicină și Centrul Molecular
Medicament
Spitalul Universitar Karolinska
Institutul Karolinska
Stockholm, Suedia

Kristopher Heinzman, MD

Asistent universitar de Medicină
Universitatea din Texas Dell Medical School
Director de Electrofiziologie Clinică
Institutul Inimii Seton
Austin, Texas, SUA

Timothy D. Henry, MD

Director, Secția de Cardiologie
Catedra Lee și Harold Kapelovitz în Cercetare Cardiologie
Centrul Medical Cedars-Sinai
Los Angeles, California, SUA

Ayman A. Hussein, MD

Departamentul de Medicină Cardiovasculară
Institutul Inimii și Vasculare
Secția de electrofiziologie și stimulare cardiacă
Clinica Cleveland
Cleveland, Ohio, SUA

Universitatea din Montreal

Cardiolog intervențional
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Sekar Kathiresan, MD

Cardiolog Clinic și Genetician Uman Director de
Cardiologie Preventivă
Centrul de Cercetare Genetică Umană
Spitalul General Massachusetts
Boston, Massachusetts, SUA

Rajdeep S. Khattar, DM

Consultant cardiolog și șef Ecocardiografie pentru adulți
Departamentul de Cardiologie și Laborator Ecocardiografie
Royal Brompton și Harefield NHS Trust
Lector principal onorific clinic
Unitatea de Cercetare Biomedicală Cardiovasculară
Institutul Național al Inimii și Plămânilor, Imperial
College London, Regatul Unit



Amit V. Khera, MD

Associate Professor of Internal Medicine
Director, Preventive Cardiology Program
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Mikhail Kosiborod, MD

Professor of Medicine
Department of Cardiology
Saint Luke's Mid America Heart Institute
University of Missouri-Kansas City
Kansas City, Missouri, USA

Lawrence Kwon, MD

Cardiology/Hypertension Research Fellow
Icahn School of Medicine at Mount Sinai and
James J. Peters VA Medical Center
Bronx, New York, USA

Carl J. Lavie, MD

Professor of Medicine
Medical Director, Cardiac Rehabilitation
Department of Cardiovascular Disease
John Ochsner Heart and Vascular Institute
New Orleans, Louisiana, USA
Department of Preventive Medicine
Pennington Biomedical Research Center
Baton Rouge, Louisiana, USA

Matthew Lawlor, MD

Clinical Fellow in Medicine
Brigham and Women's Hospital

Steven P. Marso, MD

Medical Director al Serviciilor Cardiovasculare HCA
Midwest Health Research Medical Center Kansas City,
Missouri, SUA

Seth S. Martin, MD, MHS

profesor asistent de medicină (cardiologie)
Centrul Ciccarone pentru Prevenirea Bolilor Inimii
Spitalul Johns Hopkins
Baltimore, Maryland, SUA

Dr. Nikolaus Marx

Profesor de Medicină/Cardiologie
Şef al Departamentului de Medicină Internă
Spitalul Universitar Aachen
Aachen, Germania

Puja K. Mehta, MD

Asistent universitar de Medicină
Director de traducere pentru femei
Cercetări cardiovasculare
Centrul de inimă pentru femei Emory
Universitatea Emory
Atlanta, Georgia, SUA

Lionel Opie, MD, DPhil (Oxon), DSc

Profesor emerit şi savant
Institutul Cardiovascular Hatter pentru Cercetare în Africa
Universitatea din Cape Town şi Observatorul Spitalului
Groote Schuur, Cape Town
Western Cape, Africa de Sud

C. Noel Bairey Merz, MD

Professor of Medicine
Women's Guild Endowed Chair in Women's Health
Director, Barbra Streisand Women's Heart Center
Director, Linda Joy Pollin Women's Heart Health Program
Director, Preventive Cardiac Center
Barbra Streisand Women's Heart Center
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California, USA

Erin D. Michos, MD, MHS

Associate Professor of Medicine (Cardiology) and
Epidemiology
Johns Hopkins Ciccarone Center for Prevention of Heart
Disease
Baltimore, Maryland, USA

Richard V. Milani, MD

Chief Clinical Transformation Officer
Vice-Chairman
Cardiovascular Diseases
Ochsner Health System
New Orleans, Louisiana, USA

Christopher J. O'Donnell, MD, MPH

Associate Clinical Professor
Harvard Medical School
Associate Director, Framingham Heart Study
Senior Advisor to the Director of NHLBI for Genome
Research
Chief, Cardiovascular Epidemiology and Human Genomics
Branch
NHLBI Division of Intramural Research

Shailja V. Parikh, MD

Asistent universitar de Medicină
Divizia de Cardiologie
Universitatea din Missouri- Kansas City
Director, Reabilitare cardiacă
Centrul Medical Truman
Kansas City, Missouri, SUA

Eva Prescott, MD, DMSc

Profesor clinic
Departamentul de Cardiologie
Spitalul Bispebjerg, Universitatea din Copenhaga
Copenhaga, Danemarca

Sebastian Reith, MD

Departamentul de Cardiologie
Spitalul Universitar RWTH Aachen
Aachen, Germania

**Ornella E. Rimoldi, MD**

Investigator principal
Institutul de Fiziologie și Bioimagini Moleculare
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Segrate, Italia

Jennifer G. Robinson, MD, MPH

profesor de epidemiologie
Departamentele de Epidemiologie și Medicină ale
Universității din Iowa
Director, Centrul de intervenție în prevenire
Departamentul de Epidemiologie
Colegiul de Sănătate Publică
Iowa City, Iowa, SUA

George Rodgers, MD

Asistent universitar de Medicină
Institutul Inimii Seton
Universitatea din Texas Dell Medical School
Austin, Texas, SUA

Anand Rohatgi, MD, MSCS

Profesor asociat de Medicină Internă
Medicină Internă/Cardiologie
Universitatea din Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas, SUA

Clive Rosendorff, MD, PhD, DScMed

profesor de medicină
Școala de Medicină Icahn din Muntele Sinai
New York, New York, SUA
Medic și director, absolvent de educație medicală
Medicament
Centrul medical James J. Peters VA
Bronx, New York, SUA

Sheila Sahni, MD

Fellow Cardiologie Intervențională

Daniel Sedehi, MD

Asistent universitar de Medicină
Institutul Cardiovascular Knight
Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon Portland, Oregon, SUA

Roxy Senior, MD

Profesor de Cardiologie Clinică
Consultant Cardiolog și Director Ecocardiografie Departamentul de Cardiologie și Ecocardiografie
Laborator
Spitalul Regal Brompton și Harefield NHS Trust
Unitatea de Cercetare Biomedicală Cardiovasculară
Institutul Național al Inimii și Plămânilor
Colegiul Imperial
Londra, Regatul Unit

David Geffen School of Medicine de la UCLA

Los Angeles, California, SUA

Philippe Gabriel Steg, MD

profesor de cardiologie
Universitatea Paris-Diderot
Profesor, Institutul Național al Inimii și Plămânilor
Colegiul Imperial
Londra, Regatul Unit

Lauren Wasson, MD, MPH

Asistent universitar de Medicină
Divizia de Cardiologie
Centrul Medical al Universității Columbia
New York, New York, SUA

Karol E. Watson, MD, PhD

Profesor de Medicină/Cardiologie
David Geffen School of Medicine de la UCLA
Los Angeles, California, SUA

Janet Wei, MD

Director medical adjunct al Institutului de Cercetare în
Imagistica Biomedicală
Centrul pentru inimă pentru femeii Barbra Streisand
Centrul Medical Cedars-Sinai
Los Angeles, California, SUA

Peter WF Wilson, MD

profesor de medicină
Atlanta VA Medical Center and Clinical Cardiovascular
Institutul de Cercetare
Scoala de Medicina Emory
Atlanta, Georgia, SUA

Tanja Zeller, MD

Profesor de genomică și biologie a sistemelor
Clinică de Cardiologie Generală și Intervențională
Centrul Universitar al Inimii Hamburg
Hamburg, Germania

Prefață

Ultimii 50 de ani au fost martorii unor realizări remarcabile în tratamentul și prevenirea bolii coronariene, cea mai frecventă cauză de deces în societatea industrializată. Întrucât ratele mortalității prin infarct miocardic acut au scăzut cu peste 50% din anii 1970; boala coronariană a devenit din ce în ce mai mult o boală cronică. Rezultatele în rândul pacienților cu boală cardiacă ischemică cronică sunt eterogene, cu o supraviețuire excelentă la mulți, în timp ce alte subgrupuri cu risc ridicat prezintă un risc semnificativ crescut de deces sau de complicații majore. Gestionarea populației în creștere de pacienți cu boală coronariană cronică necesită înțelegerea întregului spectru clinic al bolii coronariene, variind de la pacienții cu boală avansată, dar asimptomatică, până la cei cu cardiomiopatie ischemică cu risc de insuficiență cardiacă și moarte subită cardiacă. Este important, în această afecțiune cronică, înțelegerea impactului anginei și a altor simptome asupra *calității* vieții și a stării funcționale este deosebit de importantă. În paralel cu creșterea populației cu boli coronariene cronice este ritmul rapid de progres în ceea ce privește strategiile preventive, modalitățile de diagnostic și noile opțiuni de tratament.

În acest însoțitor al *bolii de inimă a lui Braunwald*, oferim o acoperire cuprinzătoare a bolii coronariene cronice. Acest text include 30 de capitole care sunt concepute pentru a oferi practicianului clinic și cercetătorului o înțelegere în profunzime a factorilor responsabili de dezvoltarea bolii, precum și - informații imediat acționabile cu privire la toate modalitățile de diagnostic și tratament disponibile. Am adunat o echipă superbă de colaboratori internaționali care au oferit o acoperire autorizată a domeniilor lor de expertiză.

Textul este împărțit în patru secțiuni, începând cu o secțiune introductivă care trece în revistă epidemiologia bolii coronariene cronice și oferă o perspectivă globală asupra spectrului bolii. Aceasta este urmată de secțiuni care acoperă patogeneza, evaluarea clinică și managementul. În comparație cu manualele cardiovasculare de bază, acest însoțitor concentrat „se scufundă adânc” în acest domeniu important. De exemplu, includem capitole individuale despre fiecare modalitate de testare disponibilă pentru evaluarea bolii coronariene. Aceste capitole sunt urmate de capitole integrative care furnizează algoritmi

pentru a ajuta clinicienii să aleagă dintre diferitele opțiuni de testare.

Capitolele privind managementul bolii coronariene cronice au stabilit mai întâi etapa prin identificarea obiectivelor unice ale terapiei pentru pacientul cu boală coronariană cronică și a modului în care acestea sunt diferite de situația sindromului coronarian acut. Având în vedere eterogenitatea fenotipurilor bolii și a rezultatelor, instrumentele de evaluare a riscurilor sunt de o importanță critică pentru ghidarea terapiei. Includem astfel mai multe capitole de ultimă generație care acoperă instrumentele de evaluare a riscurilor existente și emergente. Deși relația factorilor negativi ai stilului de viață cu dezvoltarea aterosclerozei este bine stabilită, obezitatea este un „caz special”. Relația dintre obezitate și rezultate în rândul pacienților cu boală coronariană existentă este complexă, iar textul include un capitol axat pe paradoxul obezității. Capitolul despre terapia medicală acoperă nu numai acei agenți care au stabilit eficacitatea, ci și o serie de agenți noi și investigați pentru a reduce simptomele și a îmbunătăți rezultatele. Rolul revascularizării coronariene, inclusiv selecția între intervenția coronariană percutanată și bypass-ul, este acoperit în profunzime, la fel ca și opțiunile pentru pacienții cu angină refractară care nu au opțiuni de revascularizare. În cele din urmă, angina pectorală în absența bolii coronariene epicardice este din ce în ce mai recunoscută, iar acest text va sublinia baza patofiziologică a ischemiei la acești pacienți, precum și algoritmi emergenti de diagnostic și tratament pentru acest - subgrup de pacienți provocatori.

Acest text va fi o resursă de neprețuit pentru practicienii care îngrijesc pacienții din întregul spectru al bolilor coronariene, inclusiv cei cu infarct miocardic anterior, cei cu angină simptomatică și cei pur și simplu expuși riscului de a dezvolta boli coronariene în viitor. Ne așteptăm ca cititorii să folosească informațiile furnizate în aceste capitole pentru a îmbunătăți îngrijirea numeroșilor lor pacienți cu boală coronariană cronică.

James A. de Lemos, MD
Torbjörn Omland, MD, PhD

Mulțumiri

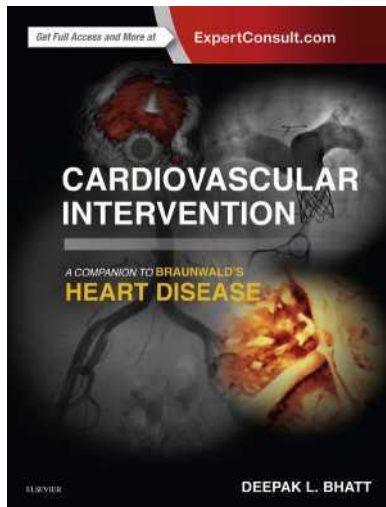
Oferim recunoștința noastră sinceră celor care au susținut acest volum însoțitor pentru *boala cardiacă Braunwald*. În primul rând, și cel mai important, îi mulțumim Dr. Braunwald pentru că ne-a invitat să contribuim la ilustrul său serial. În al doilea rând, am dori să le recunoaștem pe Margaret Nelson, Cindy Thoms și Dolores Meloni de la Elsevier, pentru că ne-au menținut pe noi (și pe autorii noștri) în sarcină și pentru că ne-au oferit sfaturi și îndrumări de specialitate la fiecare pas. În cele din urmă, le mulțumim autorilor care au contribuit atât de mult din timpul lor

ocupat și expertiza pentru a face din acest manual o contribuție atât de importantă. Vă transmitem recunoștința fiecăruia dintre voi.

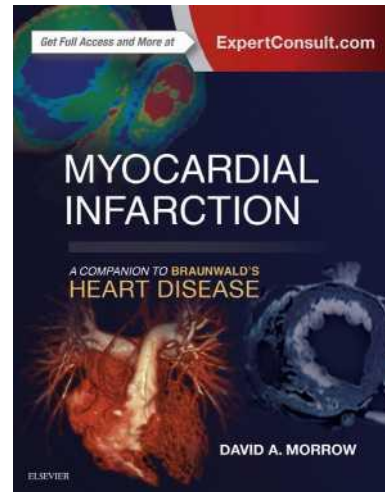
Cu stimă,
James A. de Lemos, MD
Torbjörn Omland, MD, PhD

Familia de cărți a bolilor cardiace a lui Braunwald

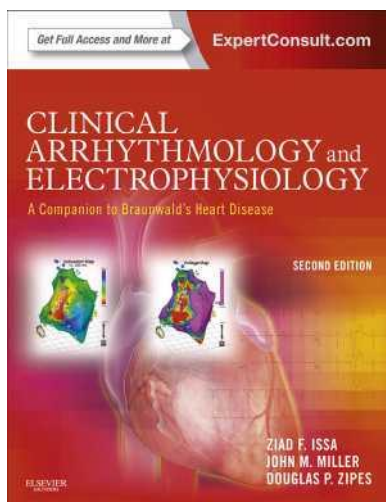
COMPANII BRAUNWALD BOALA INIMA



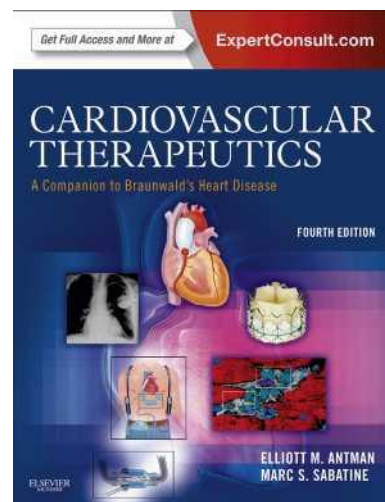
BHATT
Intervenție cardiovasculară



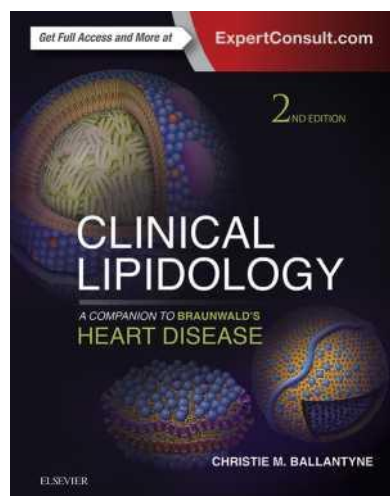
MĂINE
Infarctul miocardic



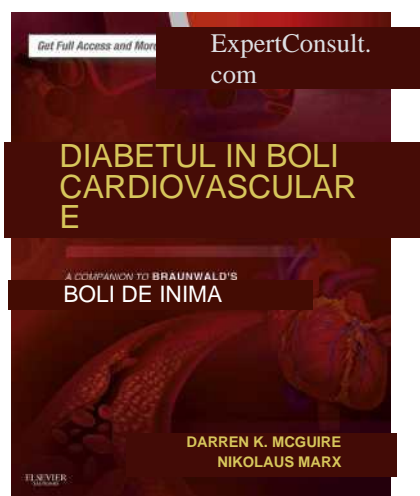
ISSA, MILLER, AND ZIPES
Clinical Arrhythmology and Electrophysiology



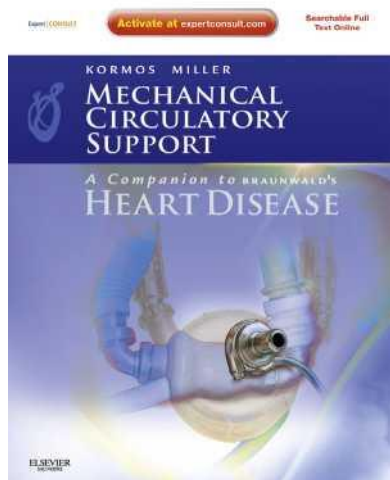
ANTMAN ȘI SABATINE
Terapeutică Cardiovasculară



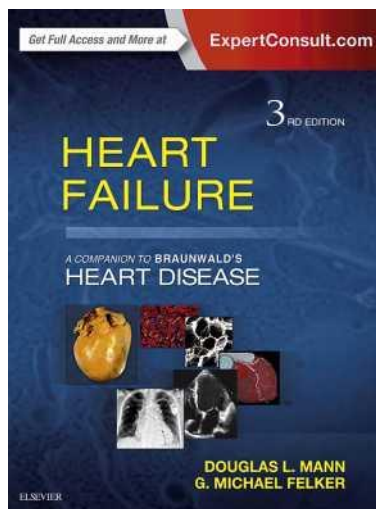
BALLANTYNE
Lipidologie clinică



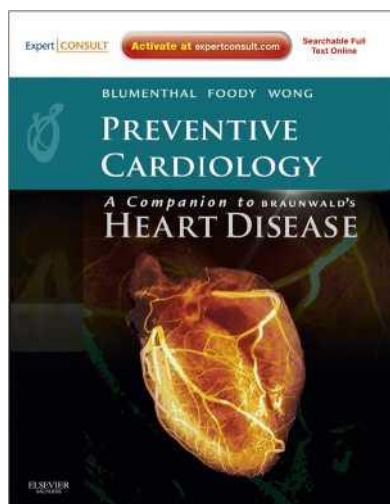
MCGUIRE ȘI MARX
*Diabetul în
Boli Cardiovasculare*



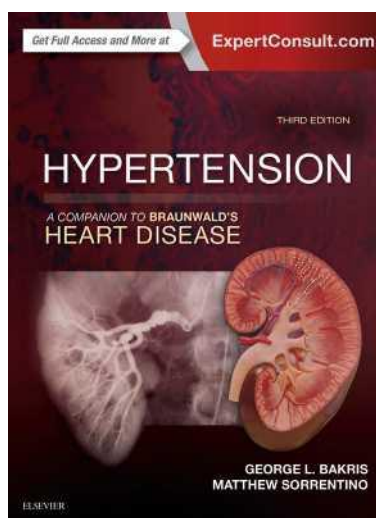
KORMOS ȘI MILLER
*Circulatorii mecanici
Sprijin*



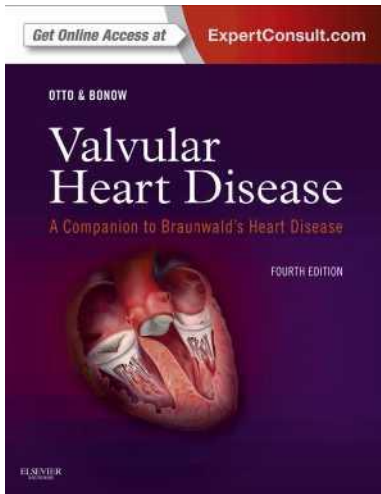
MANN ȘI FELKER
Insuficiență cardiacă



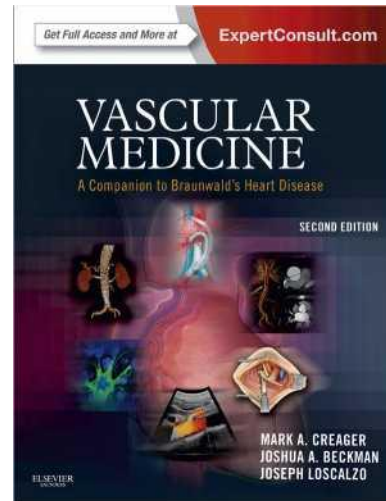
BLUMENTHAL,
MANCANT,
ȘI WONG
Cardiologie preventivă



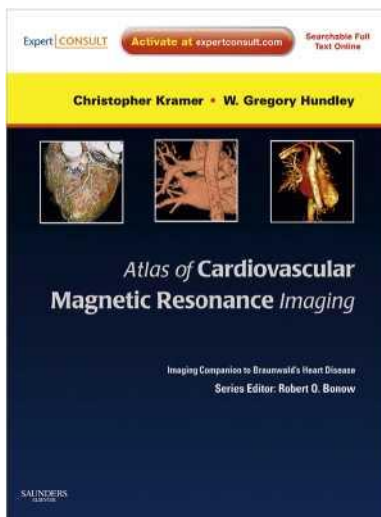
BAKRIS ȘI
SORRENTINO
*Hipertensiune
arterială*



*Boala cardiacă
valvulară OTTO ȘI
BONOW*



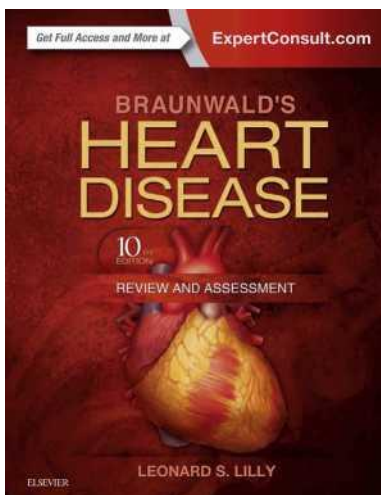
CREAGER, BECKMAN,
SI LOSCALZO
Medicina Vasculara



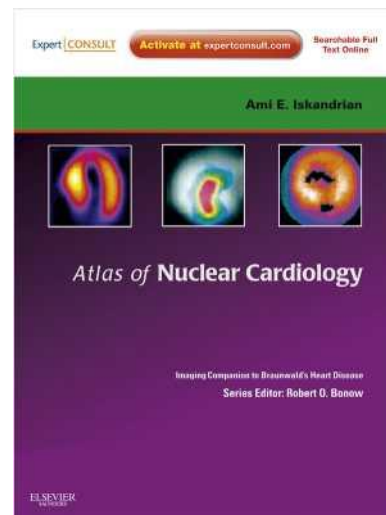
KRAMER ȘI HUNDLEY *Atlas
de imagistică prin rezonanță
magnetică cardiovasculară*

EXAMINAREA ȘI EVALUAREA BOLII DE INIMA LUI BRAUNWALD

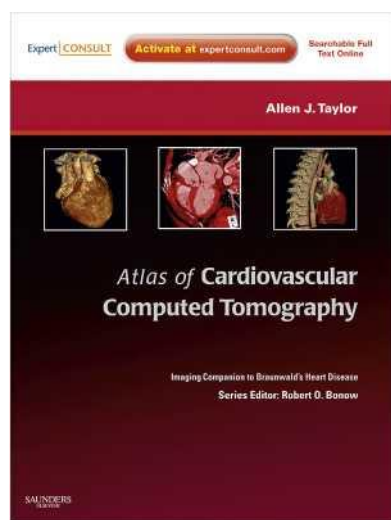
LILLY



*Boala de inimă a lui
Braunwald
Revizuire și evaluare*



ISKANDRIAN AND GARCIA
Atlas of Nuclear Cardiology

**COMPANII DE IMAGINARE A BOALA DE INIMA LUI
BRAUNWALD**

TAYLOR
Atlasul Cardiovascular
Tomografia computerizată

COMING SOON

SOLOMON
Essential Echocardiography



SECȚIUNEA I INTRODUCERE

Epidemiologia bolii coronariene cronice

Peter WF Wilson și Christopher J. O'Donnell

INTRODUCERE, 1

DEFINIȚII, 1

Surse de date epidemiologice, 1

Prevalența bolii coronariene,

1

Incidența, 2

Mortalitatea prin boala coronariană, 4

Ischemie și infarct miocardic silențios, 4

Moarte subită cardiacă, 5

FACTORI DE RISC PENTRU BOALA

CORONARIANĂ, 5

Factori de risc tradiționali, 6 anomalii electrocardiografice, 8 diagnostice medicale și afecțiuni sistemice care pot crește riscul de boală coronariană, 9

Factori de mediu, 10

Boala aterosclerotică subclinică, 11

Factori de risc și genetici moșteniți, 11

Predictia primului eveniment ASCVD, 12

Predictia ASCVD recurentă, 12

CONCLUZII, 13

REFERINȚE, 13

INTRODUCERE

Boala coronariană (CAD) este o cauză majoră de deces și invaliditate în țările dezvoltate. Deși ratele mortalității CAD la nivel mondial au scăzut în ultimele 4 decenii, CAD rămâne responsabilă pentru aproximativ o treime sau mai mult din toate decesele la persoanele de peste 35 de ani și s-a estimat că aproape jumătate dintre bărbații de vârstă mijlocie și o treime dintre femeile de vârstă mijlocie din Statele Unite vor dezvolta CAD clinic.¹

Datele epidemiologice bazate pe populație și sondajele bine realizate oferă cea mai bună evaluare a factorilor de risc CAD care contribuie la dezvoltarea rezultatelor CAD. Astfel de date sunt mai puțin grevate de părtinirea inevitabilă de selecție a datelor din studiile clinice. În plus, datele epidemiologice oferă informații esențiale cu privire la țintele pentru prevenirea primară și secundară a CAD.

DEFINIȚII

Termenii de incidență, prevalență, boală coronariană, CAD și boală cardiovasculară, așa cum sunt utilizați în acest capitol, sunt definiți după cum urmează:

Prevalență — Numărul de cazuri existente ale unei boli împărțit la populația totală la un moment dat.

Incidență — Numărul de cazuri noi de boală pe o perioadă de timp împărțit la populația expusă riscului.

Incidența și prevalența sunt măsuri ale sarcinii bolii într-o populație.

Boala coronariană (CAD) — Adesea numită boală coronariană sau CHD, este folosită în general pentru a se referi la procesul patologic care afectează arterele coronare (de obicei, ateroscleroza). CAD include diagnosticele de angina pectorală, infarctul miocardic (IM), ischemia miocardică silențioasă și mortalitatea CAD care rezultă din CAD. Obiectivele CAD dure includ, în general, IM și decesul CAD.

Termenul CHD este adesea folosit interschimbabil cu CAD.

Moartea CAD — Include moartea subită cardiacă (SCD) pentru circumstanțe în care decesul a avut loc în 24 de ore de la

debutul brusc al simptomelor, iar termenul non-SCD se aplică atunci când cursul de timp de la prezentarea clinică - până la momentul decesului depășește 24 de ore sau nu a fost identificat în mod specific.

Boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD, adesea prescurtată în BCV) — Procesul patologic care afectează întreaga circulație arterială, nu doar arterele coronare. Accidentul vascular cerebral, atacurile ischemice tranzitorii, angina, IM, decesul CAD, claudicația și ischemia critică a membrelor sunt manifestări ale ASCVD.

Surse de date epidemiologice

Participanții la studiile observaționale nu sunt neapărat sub îngrijirea clinicienilor, iar generalizarea rezultatelor studiilor de cercetare sau a sondajului la îngrijirea clinică ar trebui întreprinsă cu prudență. De exemplu, observațiile dintr-un raport pot fi compilate de-a lungul mai multor ani, diagnosticul poate fi auto-raportat sau bazat pe metode de cercetare pe teren și poate fi dificil să se compare rezultatele între studii din cauza diferențelor de metode. În plus, interpretarea eficacității - tratamentelor în studiile observaționale poate fi dificilă. Intervențiile comportamentale și medicamentele pot fi identificate, dar poate fi dificil să fii sigur că individul a respectat efectiv ceea ce a fost prescris sau recomandat.

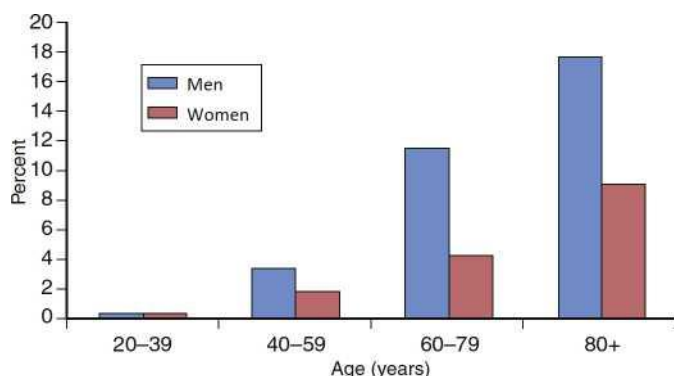
Prevalența bolii coronariene

Actualizarea din 2016 a statisticilor privind bolile de inimă și accident vascular cerebral a Asociației Americane a Inimii (AHA) raportează că 15,5 milioane

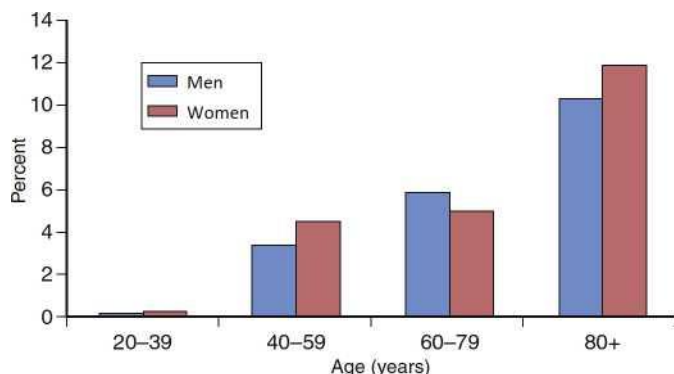
adultii (6,2% din populația adultă) din Statele Unite au CAD, inclusiv 7,6 milioane (2,8%) cu IM și 8,2 milioane (3,3%) cu angină pectorală. Estimările de prevalență auto-raportate ale Sondajului național de sănătate și nutriție (NHANES) pentru IM (Fig. 1.1) și angina pectorală (Fig. 1.2) cresc cu vârsta atât pentru femei, cât și pentru bărbați. Datele de la NHANES care se bazează pe infarct miocardic și angina pectorală auto-raportate din interviurile de sănătate probabil subestimează prevalența reală a CAD avansat. CAD ocluzivă avansată există adesea cu puține simptome sau manifestări clinice evidente.

În Statele Unite, bolile de inimă se află în fruntea listei cheltuielilor directe cu sănătatea, care costă aproximativ 100 de miliarde de dolari pe an. Aproximativ 60% din costuri sunt atribuibile spitalelor, 16% medicamentelor, 11% medicilor, 7% caselor de bătrâni, 5% îngrijirii medicale la domiciliu, iar restul mic procentaj altor costuri. Se estimează că pierderea productivității din cauza bolilor cardiace va costa societatea încă 100 de miliarde de dolari.¹

Există 7 milioane de eliberări medicale pe an în Statele Unite care au inclus proceduri cardiovasculare și doar procedurile obstetricale sunt mai frecvente.¹ Aproximativ 7,5 milioane de proceduri cardiovasculare staționare sunt efectuate în Statele Unite anual. Unele dintre procedurile cardiovasculare internaționale care sunt deosebit de relevante pentru ASCVD, enumerate în ordine descrescătoare de la mai frecvente la mai puțin frecvente împreună cu frecvența anuală, sunt cateterismul cardiac (1.029.000 pe an), intervenția coronariană percutanată (500.000 pe an), revascularizarea cardiacă chirurgicală (397.000 pe an) și implantarea stimulatorului cardiac (370.000 pe an).¹



SMOCHIN. 1.1 Prevalența infarctului miocardic la adulții din SUA cu vârsta > 20 de ani. NHANES 2007-2012. (De la Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Statistici de boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Circulație. 2016;133(4):e38-e360; diagrama 19-1.)



SMOCHIN. 1.2 Prevalența anginei pectorale auto-raportate la adulții americani >20 de ani. NHANES 2009-2012. (De la Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Statistici de boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii. Circulație. 2016;133(4):e38-e360; diagrama 19-9.)

Un raport al Grupului de Studiu Global Burden of Disease din 2013 a estimat că 17,3 milioane de decese la nivel mondial în 2013 au fost legate de ASCVD, o creștere cu 41% față de 1990.² Deși numărul absolut de decese prin ASCVD a crescut semnificativ din 1990, rata de deces standardizată pe vârstă a scăzut cu 22% în aceeași perioadă, în principal din cauza schimbării demografice de vârstă și a cauzelor de deces la nivel mondial. Într-un raport din 2009 care a folosit date NHANES din SUA, prevalența MI a fost comparată în funcție de sex la persoanele de vârstă mijlocie (35 până la 54 de ani) în perioadele 1988-1994 și 1999-2004.³ Deși prevalența IM a fost semnificativ mai mare la bărbați decât la femei în ambele perioade de timp (2,5% față de 0,7% în 1988-1994 și 2,2% față de 1,0% în 1999-2004), rezultatele au sugerat tendințe spre o scădere a prevalenței la bărbați și o creștere la femei.

Datele autopsiei au documentat o prevalență redusă a CAD anatomice în timp atât în populația generală, cât și în personalul militar. Într-o analiză a 3832 de autopsii efectuate asupra personalului militar american (98% bărbați, vârstă medie de 26 de ani) care au murit din cauza luptei sau rănilor neintenționate între octombrie 2001 și august 2011, prevalența CAD a fost de 8,5%.⁴ Aceasta reprezintă o scădere marcată a prevalenței CAD documentate prin autopsie în comparație cu ratele observate în timpul războiului din Coreea din anii 1950 (77%) și al războiului din Vietnam din anii 1960 (45%).

Incidență

Din punct de vedere istoric, incidența ASCVD include atât evenimentele morbide (angina pectorală, IM) cât și rezultatele decesului (moartea prin boală cardio-vasculară). Identificarea evenimentelor morbide poate fi o provocare deoarece atribuirea unui eveniment necesită revizuirea înregistrărilor spitalicești și standardizarea procesului de adjudecare. Această abordare a fost întreprinsă în studii de cohortă, registre și, ocazional, în alte grupuri, cum ar fi adulții urmați într-un program de asigurare. În plus, criteriile pentru evenimentele morbide sunt în continuă evoluție. De exemplu, în anii 1950, diagnosticul unui IM se baza în mare parte pe informații electrocardiografice (ECG). De-a lungul timpului, diagnosticul ar putea fi pus pe baza modificărilor în testele de sânge, cum ar fi troponina, deoarece acestea au devenit din ce în ce mai precise, fiabile și capabile să identifice MI mai mici decât în trecut.⁵ În mod similar, diagnosticul anginei pectorale a evoluat pentru a se baza pe o anamneză și pe evaluarea ischemiei cu o varietate de modalități de diagnosticare, cum ar fi testele de efort și teste farmacologice cuplate cu ECG și imagistică - tehnici care au condus la o mai mare acuratețe.⁶

următoarele observații referitoare la incidența CAD pe durata de viață.

La americanii cu vârsta peste 55 de ani, cei cu un profil optim al factorilor de risc (nivelul de colesterol total < 180 mg/dL, tensiunea arterială (TA) < 120/80 mm Hg, nefumători, fără diabet) au avut riscuri substanțial mai mici de deces prin ASCVD până la vârsta de 80 de ani decât participanții cu doi sau mai mulți factori de risc majori (4,6% vs 2,6,6% la bărbați, 2,6% vs 29,6% la bărbați). 20,5% la femei). Cei cu un profil optim al factorilor de risc au avut, de asemenea, riscuri mai mici pe parcursul vieții de apariție a bolii coronariene fatale sau a infarctului miocardic nefatal (3,6% față de 37,5% în rândul bărbaților, <1% față de 18,3% în rândul femeilor) și accident vascular cerebral fatal sau nefatal (2,3% față de 8,3% în rândul bărbaților, 5,3% față de 10,7% în rândul femeilor). Tendințe similare în straturile



factorilor de risc au fost observate în rândul negrilor și albilor și în diverse cohorte de naștere ([Tabelul 1.1](#)).⁷ Berry și colab. a concluzionat că povara factorilor de risc a unui individ s-a tradus în diferențe marcate în ceea ce privește riscul de boli cardiovasculare pe parcursul vieții, iar aceste diferențe sunt



consecvență între rasă și cohorte de naștere.⁷ Pentru evenimentele coronariene totale, incidența crește abrupt odată cu vârsta, femeile rămânând în urma bărbaților cu 10 ani.

În ciuda lipsei simptomelor, amploarea CAD neobstructivă este asociată cu un prognostic mai rău în comparație cu adulții fără CAD.⁹⁻¹⁰ Într-un studiu de cohortă retrospectiv al veteranilor americani fără CAD anterioară, care au fost supuși angiografiei coronariene și au fost urmăriți timp de 1 an, riscul de IM în anul următor a crescut semnificativ și progresiv - proporțional cu amploarea atât a stenozei neobstructive (cel puțin 1 stenoză > 20% dar < 70%), cât și obstructivă (cel puțin 70%).⁹

În ceea ce privește incidența IM, Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC) din Statele Unite a fost o sursă cheie de informații în ultimii 30 de ani, iar rezultatele recente sunt prezentate în Fig. 1.3. Bărbații de culoare au cea mai mare incidență, urmați de bărbații albi, femeile de culoare și femeile albe. În general, femeile rămân în urmă cu 20 de ani în urma bărbaților în ceea ce privește incidența, dar raportul de sex se îngustează odată cu înaintarea în vârstă. Incidența la vârsta de 65 până la 94 de ani față de vârsta de 35 până la 64 de ani se dublează mai mult decât la bărbați și se triplează la femei. La femeile aflate în premenopauză, manifestările grave ale bolii coronariene, cum ar fi IM și MSC, sunt relativ rare.¹ Disparități marcate în ceea ce privește sănătatea și tratamentul ASCVD persistă între sexe și mai multe femei mor din cauza ASCVD decât bărbații.¹ În ciuda unui general recent

scăderea ratelor de deces prin ASCVD, povara ratelor de deces prin ASCVD pentru femeile sub 55 de ani nu s-a schimbat în ultimele 2 decenii.¹¹ Factorii de risc pentru ASCVD sunt mai răspândiți în rândul femeilor, la fel ca și mortalitatea prin IM acut.¹² Nu este clar dacă aceste disparități persistă din cauza factorilor patofiziologici care afectează riscul ASCVD în mod unic la femei sau dacă sunt legate de diferențele în modul în care algoritmii de detectare și tratament sunt administrați la femei față de bărbați.

Incidența CAD, în special mortalitatea CAD, a scăzut din anii 1970 în țările dezvoltate.^{13, 14} Informațiile despre tendințele pentru CAD totală care includ angina pectorală, IM și moartea coronariană sunt dificil de obținut. Doar studiile de cohortă pe termen lung au astfel de date, iar investigațiile s-au concentrat în mare parte în Statele Unite. O analiză a participanților la studiu Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) și a participanților la Kaiser Permanente Southern California (KPSC) cu măsurători inițiale ale lipidelor din 2003 până în 2007 a comparat experiența recentă cu cea a participanților la studiul ARIC cu măsurători inițiale din 1987 până în 1989 a arătat că asocierea dintre autori și rata CHD a scăzut în ultimii ani. Lipidele și CHD în studiile contemporane pot fi atenuate de utilizarea preferențială a statinelor de către persoanele cu risc ridicat.¹⁵

În ciuda incidenței în scădere a mortalității CAD în Statele Unite, reducerile incidenței IM nu au fost atât de mari pe cât s-ar putea aștepta.¹⁶⁻¹⁸ În plus, utilizarea testelor de troponine mai sensibile, care au început în jurul anului 2000 și conduc la diagnosticul de IM atunci când mai puțin din miocardul este infarctat, ar putea masca o reducere a incidenței IM în timp.

În ultimii ani, a existat o creștere relativă a IM fără supradenivelare ST (NSTEMI) în raport cu IM cu supradenivelare ST (STEMI).^{17, 19} De exemplu, un raport de la Registrul Național al Infarctului Miocardic a analizat peste 2,5 milioane de IM între 1990 și 2006 și a constatat că proporția de IM cauzate de NSTEMI a crescut de la 19% în 1994 la 59% în 2006. Această modificare a proporției a fost asociată cu o scădere absolută a incidenței STEMI sau a incidenței definite fie prin MICK, fie prin incidența STEMI definită. criteriile troponinei)

TABELUL 1.1 Riscul pe parcursul vieții de apariție a bolilor cardiovasculare (CVD) la adulții fără BCV la vârsta de 55 de ani

POVARA FACTORILOR DE RISC	Vârsta împlinită de 80 de ani	Vârsta împlinită de 90 de ani
> 2 factori de risc majori	30%	42%
1 factor de risc major	18%	32%
> 1 factor de risc crescut	14%	28%
> 1 factor de risc nu este	9%	21%
Toți factorii de risc optimi	5%	18%

Date de la Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Riscuri de boli cardiovasculare pe parcursul vieții. N Engl J Med. 2012;366(4):321-329.

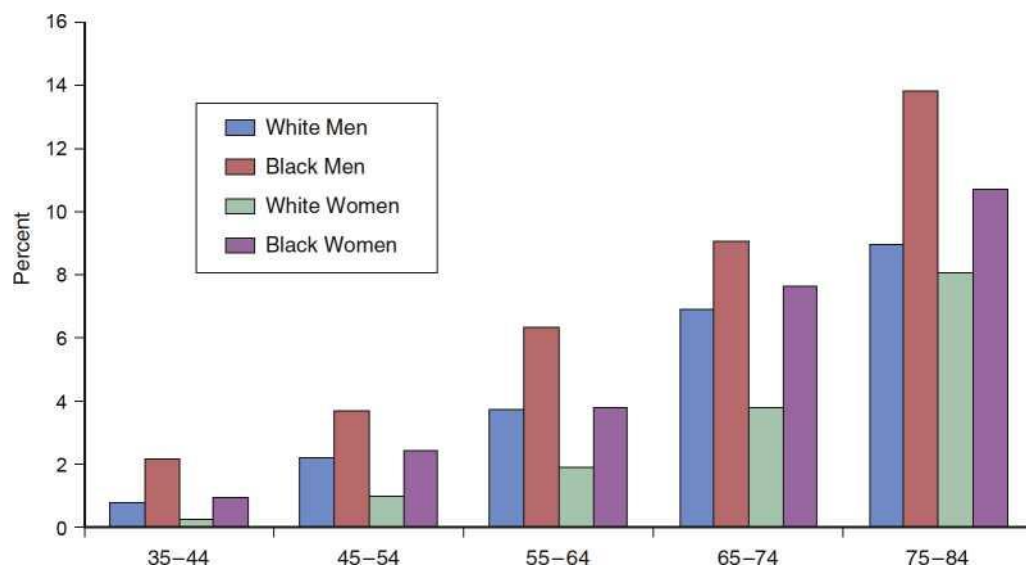


FIG. 1.3 Incidence of myocardial infarction in US adults > 35 years of age. ARIC Study 2007-2012. (From Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; chart 19-5.)

TABLE 1.2 Worldwide Cardiovascular Disease (CVD) Death Rates

INTRODUCTION	CVD DEATH RISK (PER 100,000/YEAR)	MEN	WOMEN
	> 800	Belarus, Russian Federation, Ukraine	
	600-800	Bulgaria	
	400-600	Hungary	Ukraine, Russian Federation, Belarus
	200-400	Croatia, Czechia, United States	Bulgaria, Romania, Hungary
	100-200	United Kingdom, Austria, Taiwan, New Zealand, Belgium, Sweden, Italy, Portugal, Denmark, Spain, Japan, Netherlands, Australia, Norway, France, Switzerland, South Korea	Czechia, United States
	0-100		Germany, New Zealand, United Kingdom, Austria, Belgium, Finland, Taiwan, Sweden, Portugal, Netherlands, Italy, Denmark, South Korea, Australia, Norway, Japan, Spain, Switzerland, Israel, France

Data from Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; Table 13-3.

sau nicio modificare (folosind IM definit doar de criteriile CK-MB) în rata NSTEMI.²⁰

Pe scurt, incidența CHD ischemică a scăzut în Statele Unite în ultimii 40 de ani. Testele moderne de laborator pot identifica IM mai mici decât în trecut, iar rolul nivelurilor de colesterol a devenit mai complex din cauza utilizării mai mari a medicamentelor hipolipemiante.

Mortalitatea prin boala coronariană

Mortalitatea prin boli de inimă a scăzut din anii 1970 în Statele Unite și în regiunile în care economiile și sistemele de sănătate sunt relativ avansate. Boala cardiacă ischemică rămâne cauza numărul unu de deces la adulți la nivel mondial.² Într-un studiu din 2014, folosind datele Organizației Mondiale a Sănătății din 49 de țări din Europa și nordul Asiei, peste 4 milioane de decese anuale au fost atribuite ASCVD.²¹ Estimările actuale la nivel mondial pentru mortalitatea prin boli de inimă arată că țările din Europa de Est au cele mai mari rate de deces prin ASCVD (> 200 la 100.000/an), urmate de un grup intermediar care include majoritatea țărilor cu economii moderne (100-200 la 100.000/an), iar cele mai scăzute niveluri (0-100 la 100.000/an) sunt observate în țările europene. Țări non-europene cu sisteme de sănătate avansate (Tabelul 1.2). O analiză detaliată a datelor specifice țărilor europene a arătat că ratele de mortalitate prin CHD au scăzut cu peste 50% în intervalul 1980-2009, iar scăderea a fost observată în aproape toate țările europene pentru ambele sexe. Autorii raportului au concluzionat că tendințele de scădere nu par să aștepte un pla teau. Mai degrabă, mortalitatea CHD a fost stabilă sau a continuat să scadă în toată Europa.²² S-au efectuat analize complementare în Statele Unite și s-a demonstrat că mortalitatea CHD a atins un vârf în anii 1970 și a scăzut de la acea dată.¹

Actualizarea din 2016 a statisticilor privind bolile de inimă și accident vascular cerebral a AHA arată că rata generală de deces din 2013 din ASCVD a fost de 230 la 100.000/an, iar rata de deces CHD este de aproximativ 100 la 100.000/an (Fig. 1.4).¹ Rata mortalității este mai mare la bărbați decât la femei (de 3 ori mai mare la vârsta de 25 până la 34 de ani, scăzând de 1,6 ori la vârsta de 75 până la 84 de ani) și la negri decât la albi, exces care dispare până la 75 de ani. În rândul populației hispanice, mortalitatea coronariană nu este la fel de mare ca în rândul negrilor și albilor.

Tendențele ratelor de mortalitate pentru ASCVD și CAD la bărbați și femei și la albi și negri au scăzut în majoritatea țărilor

dezvoltate cu 24% până la 50% din 1975, deși scăderea a încetinit din 1990. Din 1996 până în 2006, rata mortalității ASCVD a scăzut cu aproximativ 29%.²³ Această tendință a fost asociată cu reduceri atât ale CAD total, cât și ale ratei de mortalitate a cazurilor de CAD.¹⁴ Cauzele reducerii mortalității coronariene au fost evaluate la adulți cu vârste cuprinse între 25 și 84 de ani în Statele Unite din 1980 până în 2000.¹⁴ Aproximativ jumătate din declin s-a datorat îmbunătățirii terapiei, inclusiv măsurilor preventive secundare după IM sau revascularizare, tratamente inițiale pentru insuficiența coronariană acută, terapie pentru insuficiența cardiacă cronică și angină, revascularizare. Cealaltă jumătate a acestui efect s-a datorat modificărilor factorilor de risc, inclusiv reduceri ale colesterolului total (24%), TA sistolică (20%), prevalența fumatului (12%) și inactivitatea fizică (5%). Aceste modificări au fost parțial compensate de creșterea indicelui de masă corporală (IMC) și de prevalența diabetului zaharat, care împreună au reprezentat o creștere cu 18% a numărului de decese.^{13,14}

Tendențele internaționale în ceea ce privește mortalitatea CAD sunt similare în multe regiuni. Îmbunătățirea rezultatelor a fost obișnuită în țările dezvoltate. Rezultatele au fost variabile în Europa de Est, iar unele țări au arătat o creștere a mortalității CAD la începutul anilor 1990, urmată de o scădere ulterioară (Polonia și Cehia). Cea mai mare mortalitate CAD a fost observată în Federația Rusă (330 și 154 la 100.000 la bărbați și, respectiv, la femei, din 1995 până în 1998). Aceste valori au fost similare cu cele din perioada 1985-1989. În Japonia, mortalitatea CAD a fost istoric mult mai mică decât în Statele Unite și Europa. Mortalitatea cauzată de CAD este de așteptat să crească în țările în curs de dezvoltare (inclusiv China, India, Africa subsahariană, America Latină și Orientul Mijlociu), de la aproximativ 9 milioane în 1990 la 19 milioane până în 2020. Această creștere proiectată este considerată o consecință a schimbărilor sociale și economice din țările non-occidentale, ceea ce duce la scăderea așteptărilor de viață și a creșterii fizice a vieții occidentale. fumatul de țigară.²

Ischemie și infarct miocardic silențios

Deși multe MI par să apară fără avertisment, există un mare rezervor de CAD silențios avansat detectabil din care evoluează aceste evenimente aparent bruște. Astfel de indivizi pot

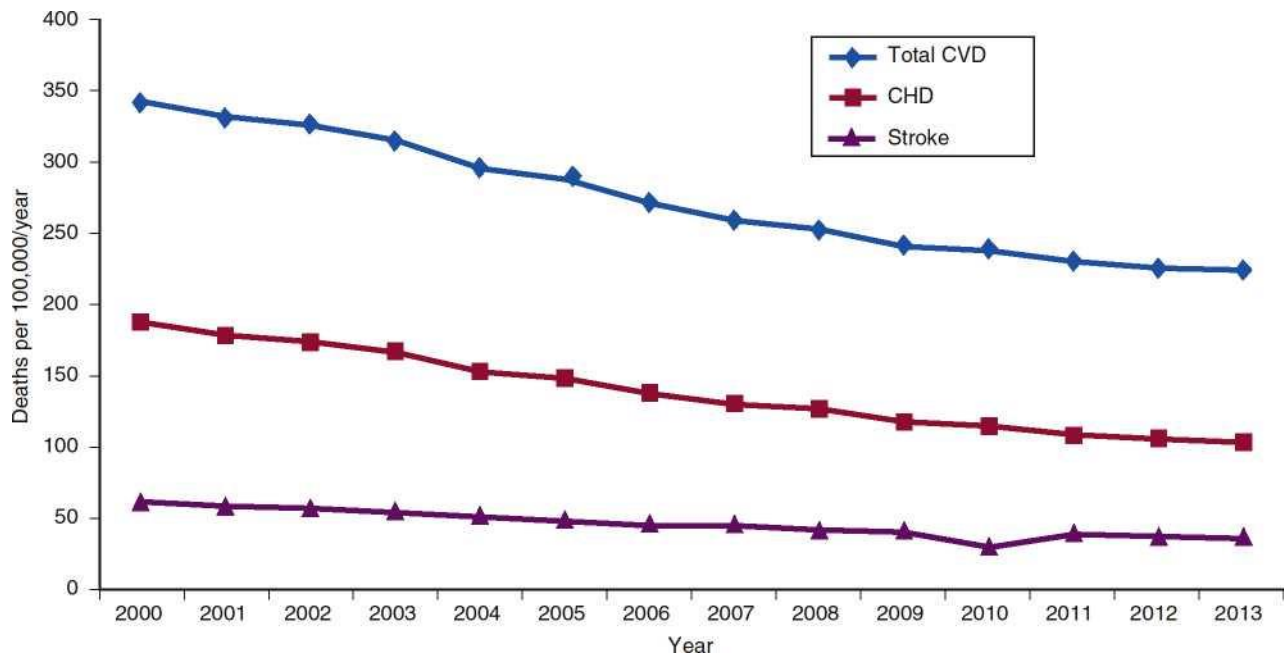


FIG. 1.4 US age-standardized death rates attributable to cardiovascular diseases 2000-2013. CVD, Cardiovascular disease; CHD, coronary heart disease. (From Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360; chart 2-14.)

au boală ischemică asimptomatică. Cea mai specifică indicație ECG a ischemiei miocardice silențioase este dezvoltarea unui IM cu undă Q în absența simptomelor tipice.^{24, 25} Diabetul zaharat este un factor de risc stabilit pentru infarct miocardic nerecunoscut, iar cercetătorii studiului multietnic al aterosclerozei (MESA) au descris o prevalență mai mare a infarctului miocardic nerecunoscut la participanții cu glucoză a jeun afectată.²⁴ Cercetătorii de la Rotterdam au arătat că prognosticul pe termen lung pentru mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea noncardiovasculară la bărbații și femeile cu IM nerecunoscut este mai rău decât la cei fără IM.²⁵ Deși incidența atât a infarctelor nerecunoscute, cât și a celor recunoscute crește odată cu severitatea hipertensiunii, fracția care nu este detectată este substanțial mai mare la persoanele hipertensive decât la persoanele normotensive. Această predispoziție la hipertensiune arterială a persistat chiar și atunci când pacienții cu diabet zaharat, terapie antihipertensivă și hipertrofie ventriculară stângă (LVH) au fost excluși.^{26, 27}

Moarte subită cardiacă

Supraviețuirea după stop cardiac este strâns legată de tipul de tratament care este primit imediat. Resuscitation Outcomes Consortium a raportat succesul terapiei de urgență din 2006. Aproximativ 45% supraviețuire a fost demonstrată pentru resuscitarea cardiopulmonară a observatorilor și, în ordine descrescătoare, au fost observate rate de supraviețuire mai scăzute pentru următoarele categorii: primul șoc ritmic capabil, servicii medicale de urgență la fața locului și utilizarea defibrilei externe automate.^{1, 28}

Există o relație clară între SCD și CAD. Studiile clinice și de autopsie și datele din certificatele de deces au descoperit că 62% până la 85% dintre pacienții care suferă de MSC în afara spitalului au dovezi de BC anterioare, 10% au alte anomalii cardiace structurale și 5% nu au anomalii cardiace structurale.²⁹ Un studiu de supraveghere al SCD din Irlanda a concluzionat că resuscitarea cu succes a SCD a fost asociată în special cu fibrilația ventriculară ca ritm de prezentare.³⁰

SCD este evenimentul coronarian clinic inițial la 15% dintre pacienții cu CAD. Cele mai multe decese subite sunt cardiace. Aritmiile și cardiopatia ischemică sunt cele mai frecvente

antecedente. Disfuncția sistolică ventriculară stângă severă este un factor de risc cheie pentru moartea subită la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică.³¹ În Oregon Sudden Unexpected Death Study (Ore-SUDS), femeile au fost semnificativ mai puțin probabil decât bărbații să aibă disfuncție ventriculară stângă severă (odds ratio [OR] 0,51) sau diagnostic de CAD (OR 0,34).^{2, 9, 32}

Efortul poate precipita SCD în timpul activității fizice crescute sau după încetarea activității. De exemplu, un studiu finlandez recent a arătat un risc crescut de SCD la schi, ciclism și lopatul zăpezii.²⁹ Autorii au concluzionat că SCD în timpul sau imediat după efort a fost legat de sexul masculin, boala cardiacă ischemică, hipertrofia cardiacă și cicatricile miocardice.²⁹ Pentru mai multe informații despre acest subiect, consultați **Capitolul 22** despre SCD.

FACTORI DE RISC PENTRU BOALA CORONARĂ

Factorii de risc pentru CAD pot fi sortați în mai multe soiuri diferite. Factorii tradiționali care sunt disponibili în mod obișnuit ca parte a unei evaluări clinice simple sau a unui program de screening reprezintă punctul central al acestui capitol și includ vârsta, sexul, rasa/etnia și geografia, frecvența cardiacă, TA, colesterolul total și cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C), colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare (HDL-C), diabetul zaharat, clasa de diabet și fumatul). ECG a fost adesea inclus în această listă de factori tradiționali, deoarece informațiile ECG sunt de obicei disponibile. O extensie a acestor factori comuni sunt afecțiunile medicale și expunerile, cum ar fi poluarea mediului și zgomotul, care pot predispuce indivizii la un risc mai mare de ateroscleroză. Al doilea set de factori sunt biomarkeri care sunt de obicei măsurați în sânge sau potențial în alte specimene, cum ar fi urina. Exemple dintre acești factori sunt markerii inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă, acidul uric, aldosteronul,

factori de coagulare a sângelui și homocisteină. Lista factorilor candidați este lungă și în continuă creștere. Al treilea set de factori include informații legate de boala aterosclerotică subclinică, funcția cardiovasculară, rezultatele imagistice ale inimii, calcificarea vasculară, grosimea intima medie a arterelor majore și rigiditatea vasculară. Acești factori sunt discutați în contextul factorilor de risc CAD în această secțiune. O acoperire mai extinsă apare în [capitolele 17 și 29](#). Al patrulea set de factori include informații genetice, iar acest lucru va fi menționat doar pe scurt deoarece [Capitolul 3](#) oferă o acoperire completă a acestui subiect.

Factori de risc tradiționali

Au fost propuși mulți factori de risc pentru CAD. Vârsta mai mare este un factor determinant deosebit de important, iar bărbații se confruntă cu un risc mai mare de CAD decât femeile în cea mai mare parte a vârstei adulte. În studiul mondial INTERHEART efectuat pe pacienți din 52 de țări, autorii au identificat nouă factori potențial modificabili care au reprezentat peste 90% din riscul atribuit populației de apariție a unui prim IM: fumat, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet, obezitate abdominală, factori psihosociali, consum zilnic de fructe și legume, consum regulat de alcool și activitate fizică regulată.³³ Mai multe informații pentru fiecare dintre aceste subiecte sunt furnizate în discuția următoare.

Vârstă

CAD aterosclerotic este neobișnuit înainte de 40 de ani la bărbați și înainte de menopauză la femei. Riscul absolut de a dezvolta CAD clinic la femei crește foarte mult după menopauză, iar până la vârsta de 70 până la 80 de ani incidența CAD este aproximativ similară la ambele sexe.

Sex

Femeile au tendința de a prezenta mai frecvent angina pectorală ca prima dovadă a CAD, iar primele evenimente CAD la bărbați sunt mai frecvent MI. Diferențele în ratele CAD pentru bărbați și femei sunt discutate în rubricile angina pectorală, IM și

moartea coronariană.

Fumat

Fumatul actual de țigară dublează de obicei riscul de evenimente CAD.³⁴ Riscurile relative pot fi mult mai mari pentru fumătorii înrăiți. Cercetările mai vechi au arătat că țigările cu filtru și fără filtru au efecte adverse similare asupra riscului de CAD.³⁵ Renunțarea la fumat la persoanele cu CAD este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită pe termen lung, iar beneficiul renunțării la fumat este evident în câțiva ani de la încetare, așa cum se arată în Trialul de intervenție cu factori de risc multipli.³⁶ Prevalența fumatului curent în Statele Unite a scăzut în ultimii 50 de ani și acum este în intervalul 15% până la 25% pentru bărbați și 5% până la 25% pentru femei ([Fig. 1.5](#)).¹

Dislipidemie

Niveluri mai ridicate de colesterol total, LDL-C sau non-HDL-C sunt toate asociate cu un risc mai mare de evenimente CAD. În ultima vreme, s-a concentrat mai mult pe LDL-C, non-HDL-C, nivelurile de apolipoproteină B și numărul de particule LDL ca determinanți importanți ai riscului de ASCVD.³⁷⁻³⁸ Nivelurile mai ridicate de HDL-C par a fi cardioprotectoare, iar factorii stilului de viață, cum ar fi IMC mai scăzut, consumul mai mare de alcool, niveluri mai mari de estrogen, evitarea fumatului și o activitate fizică mai mare sunt parțial responsabili pentru efectele favorabile ale HDL-C. Nivelurile crescute ale trigliceridelor sunt un factor de risc pentru CAD atunci când sunt analizate în tandem cu colesterolul. Cu toate acestea, atunci când sunt disponibile informații despre colesterol, HDL-C și trigliceride, efectele trigliceridelor par a fi modeste. Un număr mare de studii clinice au arătat că scăderea concentrației de lipide aterogene, cum ar fi LDL-C, se traduce printr-un risc redus de CAD.³⁹

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială crescută este un factor de risc vechi pentru CAD. Studiile asupra populației au arătat că riscul crește de-a lungul unui continuum și nivelurile mai ridicate ale TA, chiar și în

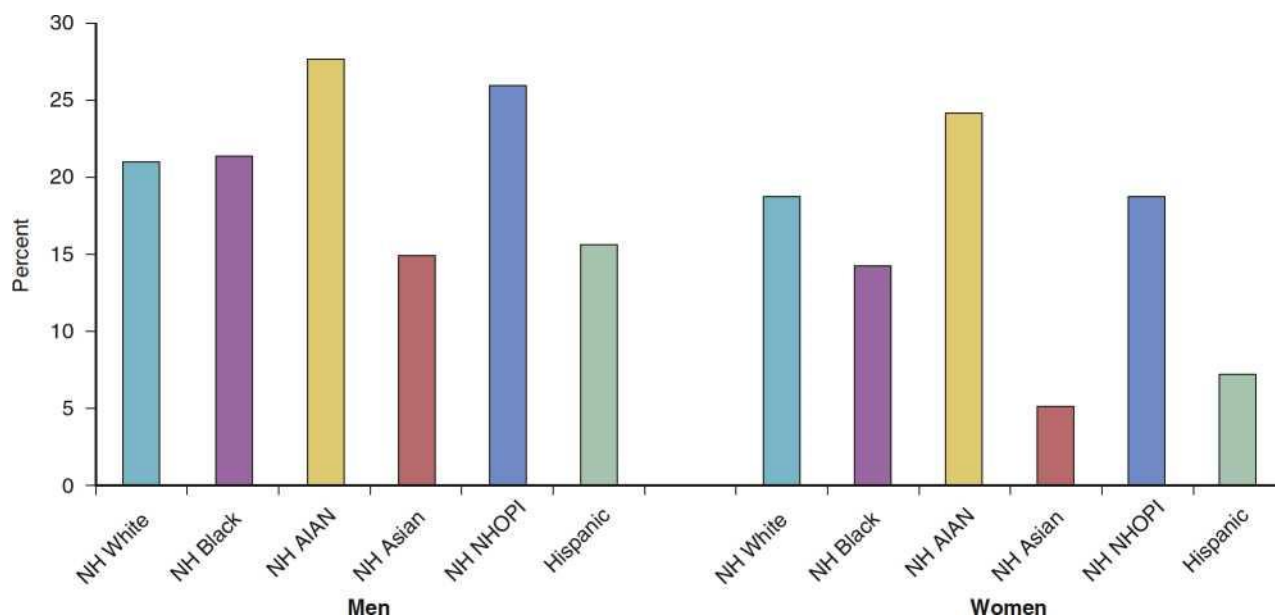


FIG. 1.5 Prevalence of current cigarette smoking in US adults > 18 years of age by age, race, and ethnicity. AIAN, American Indian/Alaska Native; NH, non-Hispanic; NHOPi, Native Hawaiian or Pacific Islander. (From Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; chart3-4.)

intervalul nonhipertensiv, sunt asociate cu un risc mai mare de CAD folosind datele NHANES din SUA din 2007-2012 (Fig. 1.6). ¹ Prevalența hipertensiunii arteriale (> 140/90 mm Hg sau la medicație BP) crește inexorabil de la aproximativ 8% la adulții tineri la 80% din populația cu vârsta peste 75 de ani și există o mică diferență în estimările de prevalență pentru bărbați și femei. În analizele la negri, albi și hispanici, gradul de conștientizare a hipertensiunii este în general în intervalul 70% până la 90%, tratamentul TA este în intervalul 60% până la 80%, iar controlul TA este în intervalul 40% până la 60%. Există o eterogenitate considerabilă în aceste estimări între diferitele grupuri etnice/rasiale (Fig. 1.7). ¹ Gradientul de risc dintre CAD și TA este mai puternic pentru presiunea sistolică decât pentru presiunea diastolică, iar presiunea sistolică este de obicei utilizată ca măsură de BP pentru a estima riscul pentru evenimentele CAD. ³⁴ Modificările stilului de viață în ceea ce privește aportul alimentar de sodiu și reducerea greutateii dacă persoana este obeză sunt recomandate persoanelor cu TA mai mare de 120 mm Hg sistolică sau 80 mm Hg diastolică .

Farmacoterapia este, în general, recomandată persoanelor cu mai mult de 140 mm Hg sistolică sau 90 mm Hg diastolică, conform recomandărilor experților. ⁴⁰ Studiul de intervenție al presiunii arteriale sistolice (SPRINT) finanțat de National Institutes of Health (NIH) a fost oprit devreme din cauza beneficiilor din grupul de tratament agresiv. Cercetătorii au arătat că țintirea TA la mai puțin de 120/80 mm Hg pentru persoanele sub terapie de scădere a TA a fost mai eficientă decât obiectivul tradițional de mai puțin de 140/90 mm Hg. ⁴¹

Diabet zaharat

Prezența diabetului zaharat, de obicei de tip 2, dublează riscul de CAD pentru bărbați și triplează riscul pentru femei. Riscul crescut de CAD la pacienții diabetici este atribuit nivelurilor mai ridicate ale TA, mai multă dislipidemie, niveluri crescute de glucoză și niveluri crescute de markeri inflamatori. ⁴² Acțiunea din 2013

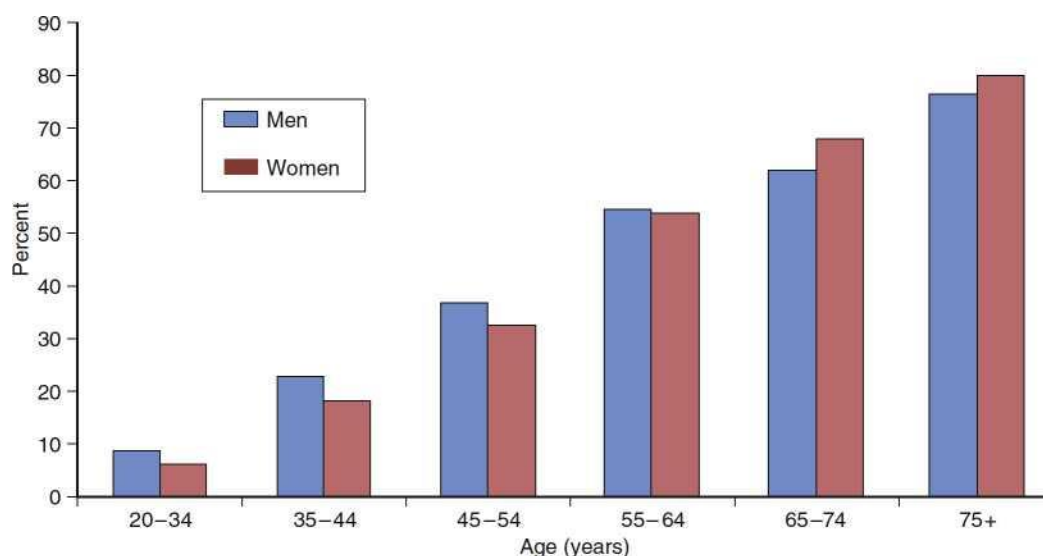


FIG. 1.6 Prevalence of high blood pressure (BP) in US adults > 20 years of age. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2007-2012. Hypertension defined as systolic BP > 140 mm Hg, diastolic BP > 90 mm Hg, or taking hypertension medication. (From Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association*. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; chart 9-1.)

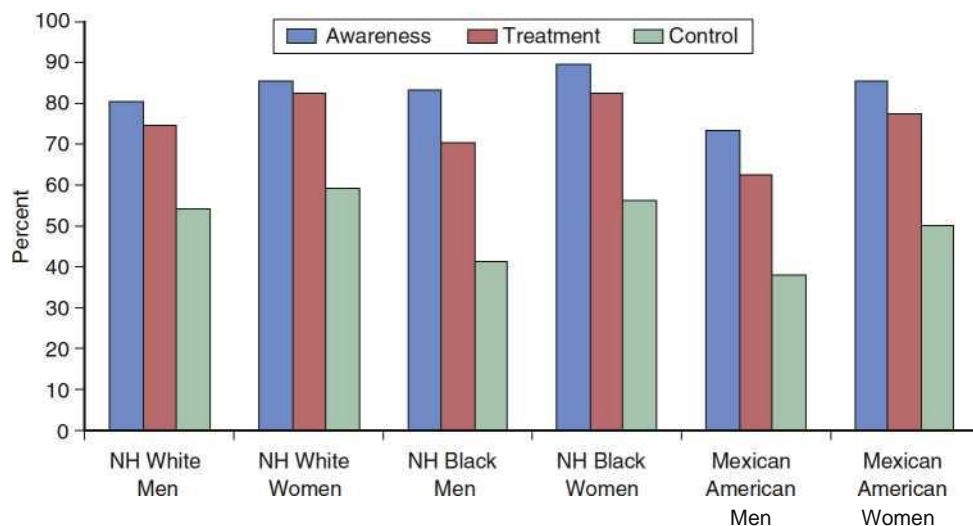


FIG. 1.7 Hypertension awareness, treatment, and control. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2007-2012. Hypertension defined as systolic blood pressure (BP) > 140 mm Hg, diastolic BP > 90 mm Hg, or taking hypertension medication. NH, non-Hispanic. (Modified from Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association*. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; chart 9-5.)

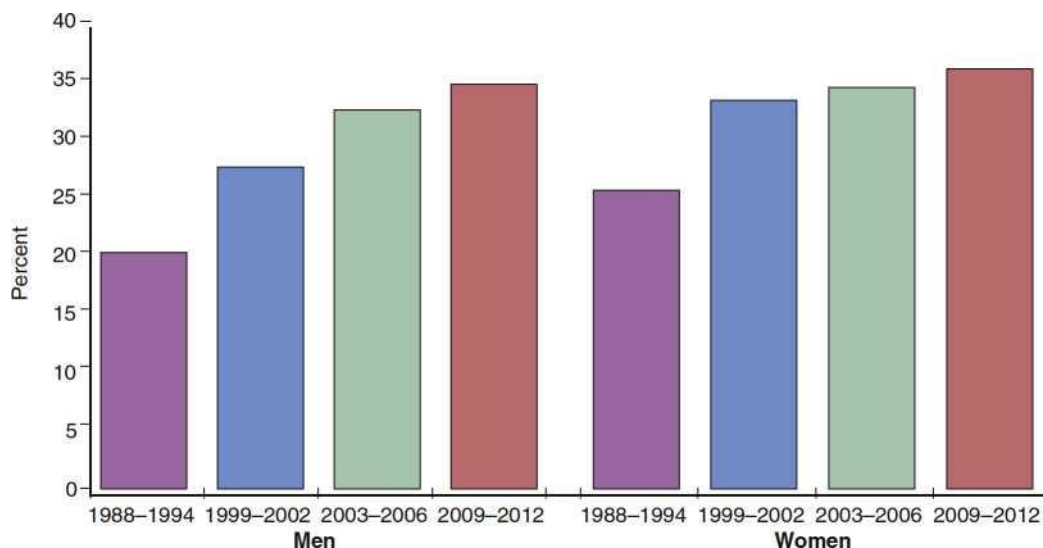


FIG. 1.8 Age-adjusted prevalence of obesity for US adults 20-74 years of age. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) by sex and survey years. Obesity defined as body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$. (From Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; chart 6-2.*)

Studiul pentru Sănătate în Diabet (LOOK AHEAD) a investigat dacă pierderea în greutate ar afecta riscul de apariție a rezultatelor ASCVD la pacienții cu diabet și rezultatul general a fost nul.⁴³

Excesul de adipozitate și sindromul metabolic

Adipozitatea mai mare în regiunea abdominală este asociată cu risc crescut de CAD, iar acest risc este în mare măsură evident prin efectele asupra TA, lipidelor și diabetului zaharat. Prevalența obezității în Statele Unite a crescut foarte mult în ultimele decenii (Fig. 1.8), iar NHANES estimează că 35% dintre bărbați și femei sunt obezi cu un IMC mai mare de 30 kg/m^2 .¹ Sindromul metabolic a fost definit ca prezent dacă o persoană are cel puțin trei dintre următoarele: adipozitate abdominală, TA crescută, HDL-C scăzut, trigliceride crescute și glicemie a jeun afectată. Fiecare factor crește riscul ASCVD de aproximativ 1,5 ori, iar persoanele cu sindrom metabolic au un risc crescut de a dezvolta CAD și un risc foarte ridicat de a dezvolta diabet zaharat de tip 2.⁴⁴

Factori psihosociali

Tipul de personalitate, statutul educațional, nivelul venitului, -statutul de angajare, statutul asigurărilor de sănătate și alți factori au fost investigați ca factori de risc CAD. Poate fi dificil să generalizezi rezultatele între culturi în ceea ce privește măsurile psihosociale. Anchetatorii britanici au încorporat astfel de măsuri în formulările de estimare a riscului CAD.⁴⁵

Consumul zilnic de fructe și legume

Un consum mai mare de fructe și legume și o dietă sănătoasă în general sunt asociate în mod obișnuit cu concentrații mai scăzute de lipide aterogene și efecte favorabile asupra altor factori sanguini care se traduce printr-o reducere a riscului de CAD. AHA a dezvoltat un program numit *Life's Simple Seven*, care pune accent pe șapte atribute ale stilului de viață: nu fumatul, IMC normal, activitate fizică obișnuită, scor alimentar sănătos, colesterol normal din sânge, TA normală și glucoză normală a jeun. Sondajele arată că componenta alimentației sănătoase este una dintre măsurile cel mai puțin probabil de atins și că 50% dintre adulții americani între 20 și 49 de ani și 31% dintre cei peste 50 de ani au avut scoruri slabe legate de dieta sănătoasă.¹

Activitate fizică regulată

Activitatea fizică și condiția fizică în sine sunt asociate cu un risc mai scăzut de CAD într-un număr foarte mare de situații. Ghidurile de activitate fizică din 2008 pentru americani

recomandă mai mult de 150 de minute/săptămână de activitate fizică moderată sau 75 de minute de activitate aerobă viguroasă sau o combinație echivalentă. În anul calendaristic 2008, 43,5% dintre adulții din SUA au fost activi din punct de vedere aerob, 28,4% au fost foarte activi, 21,9% au respectat ghidul de întărire musculară și 18,2% au îndeplinit ambii ghidul de întărire musculară și au fost activi aerob. Îndeplinirea recomandărilor a fost asociată cu a fi bărbat, a fi mai tânăr, a fi alb non-hispanic, a avea niveluri mai ridicate de educație și a avea un IMC mai mic (Fig. 1.9).⁴⁶ Datele National Health Interview Survey din Statele Unite pentru 2014 au arătat că aproximativ 30% dintre adulți nu au întreprins activitate fizică în timpul liber. Inactivitatea a fost în general mai mare la femei, mai frecventă odată cu creșterea în vârstă și mai răspândită la negrii hispanici și non-hispanici decât la albi (Tabelul 1.3).¹

Anomalii electrocardiografice

Persoanele asimptomatice cu anomalii ECG de repaus, cum ar fi depresia ST, inversarea undei T, LVH sau tulpina, și contracții ventriculare premature au un risc de 2 până la 10 ori mai mare de apariție a CHD față de cei cu un ECG normal.⁴⁷ Ca exemple, atât minore (13%), cât și majore (23%) anomalii ECG au fost prezente la participanții din cohorta Sănătate, îmbătrânire și compoziție corporală (Sănătate ABC) de peste 65 de ani la momentul inițial. Aceste anomalii au fost asociate cu un risc crescut de CHD. Când anomaliile ECG au fost adăugate la un model care conține doar factori de risc tradiționali, acestea au îmbunătățit discriminarea generală într-o măsură modestă. În mod similar, la participanții la Copenhagen Heart Study care aveau peste 65 de ani, prevalența anomaliilor ECG a fost de 30% și riscul de ASCVD letal a fost semnificativ mai mare la persoanele cu un ECG inițial anormal (raportul de risc [HR] 1,33 față de ECG inițial normal, interval de încredere 95% [CI] 1,29-1). Dintre 2192 de adulți cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani fără ASCVD cunoscut, care au fost urmăriți timp de 8 ani, persoane cu minore (definite ca anomalii ST-T minore) și majore (definite ca Q

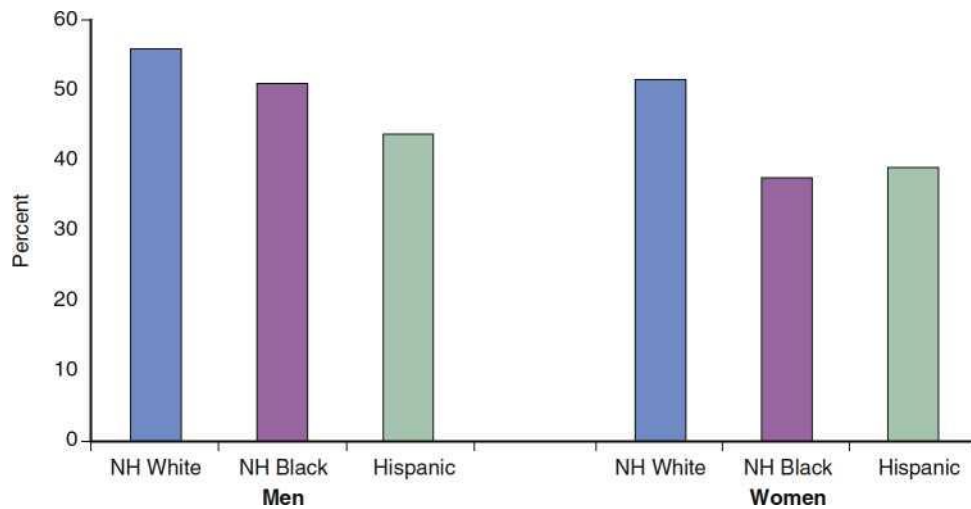


FIG. 1.9 Prevalence of meeting 2008 Aerobic Guidelines in US Adults > 18 years of age. NHANES (National Health Interview Survey) by age, race, and ethnicity. (From Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association*. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; chart 4-4.)

TABELUL 1.3 Adulții din SUA care îndeplinesc orientările federale de aerobice și de întărire a activității fizice

GRUP DE POPULAȚIE	PREVALENȚA 2014 (VÂRSTA > 18 ANI, %)
Ambele sexe	21.4
Bărbați	25.4
Femei	17.6
Numai alb non-hispanic	23.6
Numai negru non-hispanic	20.0
Hispanic sau Latino	15.3
numai asiatic	17.0
Numai indieni americani/nativi din Alaska	24.0

Date de la Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii*. Circulația. 2016;133(4):e38-e360; Tabelul 4-1.

valuri, LVH, bloc de ramificație, fibrilație sau flutter atrial, sindrom Wolff-Parkinson-White sau modificări ST-T majore) anomalile ECG au avut mai multe șanse de a dezvolta ASCVD decât cele cu ECG inițial normal (HR 1,35, 95% CI 1,02-1,81 și HR 1,50-1,92, respectiv 1,51).⁴⁸

Zona de tranziție obișnuită, unde unda R și unda S sunt egale ca amplitudine în derivațiile precordiale, apare de obicei între V₃ și V₄. Într-o cohortă de 9067 de persoane (44% bărbați) urmărite timp de 24 de ani, rotația în sensul acelor de ceasornic (numită și *tranziție târzie*) a fost asociată cu un risc crescut de ASCVD (HR 1,49, 95% CI 1,12-1,98), în timp ce rotația în sens invers acelor de ceasornic (numită și *tranziție timpurie*) a fost invers asociată (IC95% 0,59-0,94). În timp ce aceste modele sunt ușor de identificat din ECG de suprafață, mecanismul exact prin care rotația cardiacă pe ECG modifică riscul de ASCVD rămâne nedeterminat.⁴⁹

LVH este asociată cu hipertensiunea arterială, vârsta înaintată și obezitatea. Printre cei peste 15.000 de pacienți din studiul ARIC care au fost urmăriți timp de 15 ani, atât femeile, cât și bărbații cu HVS identificată prin ECG de bază au fost semnificativ mai predispuși la moarte din cauza ASCVD decât din cauze non-ASCVD (HR la femei 8,4, 95% IC 4,5-15,6; HR la bărbați 4,5-7,93, 90%-4,93).⁵⁰

Frecvența cardiacă de repaus și frecvența cardiacă maximă la efort sunt asociate cu o mortalitate mai mare prin CHD și ASCVD.⁵¹⁻⁵³ Frecvența cardiacă în repaus a fost studiată în mai multe cohorte de populație și este asociată cu creșteri modeste ale evenimentelor ASCVD. Într-o analiză Framingham recentă,

o diferență pozitivă de 11 bătăi/min a fost asociată cu o mortalitate mai mare pentru toate cauzele (HR 1,17, 95% CI 1,11-1,24, $p < 0,0001$) și cu o mortalitate cardiovasculară (HR 1,18, 95% CI 1,04-1,33, $p = 0$).⁵² În comparație cu persoanele cu o frecvență cardiacă în repaus mai mică de 60 bătăi/min, cele cu o frecvență cardiacă în repaus de 80 bătăi/min sau mai mult au avut o mortalitate semnificativ mai mare de toate cauzele (HR 1,66, 95% CI 1,45-1,89) și cardiovasculară (HR 1,87, 95% CI 1,52-2,3). Modificarea ritmului cardiac în repaus în timp se corelează, de asemenea, cu un risc crescut de deces prin CHD. Într-un studiu de cohortă prospectiv pe 29.325 de norvegieni (46% bărbați) fără CHD cunoscută, frecvența cardiacă în repaus a fost măsurată de două ori, la aproximativ 10 ani, după care grupul a fost urmărit în medie timp de 12 ani. Persoanele cu o frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 de bătăi/min la vizita inițială, dar mai mare de 85 de bătăi/min la a doua vizită au avut un risc semnificativ mai mare de deces prin CHD în comparație cu persoanele cu frecvență cardiacă de repaus de 70 de bătăi/min la ambele vizite (raportul de risc ajustat [AHR] 1,9, 95% CI 1,0-3). Rezultate similare au fost observate pentru persoanele cu o frecvență cardiacă în repaus de 70 până la 85 bătăi/min la vizita inițială, dar mai mare de 85 bătăi/min la a doua vizită (AHR 1,8, 95% CI 1,2-2,8).⁵⁴

Diagnostiche medicale și afecțiuni sistemice care pot crește riscul de boală coronariană

Deficitul de androgeni

Deficiența de androgeni la bărbații cu concentrații serice reduse de testosteron este asociată cu dezvoltarea ulterioară a sindromului metabolic, diabet zaharat și niveluri crescute de proteină C reactivă, în plus cu o mortalitate generală mai mare.⁵⁵ Într-o cohortă de 930 de bărbați britanici cu CHD documentată angiografic, care au fost observați timp de 7 ani în medie, cei cu niveluri scăzute de testosteron (testosteron biodisponibil < 2,6 nmol/L, 21% din grup) au avut o mortalitate semnificativ mai mare decât bărbații cu niveluri normale de testosteron.⁵⁶ În plus, mai multe studii observaționale și analize retrospective ale trialurilor randomizate au arătat o asociere între nivelurile reduse terapeutice de androgeni (adică, ca tratament pentru cancerul de prostată) și ratele mai mari de ASCVD și mortalitate. Pe de altă parte, o revizuire sistematică și o meta-analiză a studiilor randomizate de terapie de substituție cu testosteron exogen (TRT) a raportat că TRT nu a fost asociat cu risc crescut de deces cardiovascular.⁵⁷ Alte rapoarte sugerează că normalizarea nivelurilor de testosteron cu TRT poate modifica riscul de ASCVD. Într-o analiză retrospectivă de cohortă a 83.010 de

veterani de sex masculin cu niveluri scăzute de testosteron total, pacienții au fost împărțiți în trei grupuri: cei care au luat TRT cu niveluri de testosteron normalizate ($n = 43.931$), cei care au luat TRT cu niveluri persistente scăzute de testosteron ($n = 25.701$) și cei care nu erau pe TRT ($n = 813,37$).⁵⁸ Folosind analiza tendinței, pacienții cărora li s-a administrat TRT care au avut niveluri de normalizare a testosteronului 1 au avut un risc semnificativ mai scăzut de mortalitate totală a infarctului miocardic și de accident vascular cerebral pe o perioadă medie de urmărire de până la 6 ani. Două studii separate privind efectele TRT la veterani au produs rezultate discordante. Basaria⁵⁹ et al. au arătat o creștere a riscului de CAD, în timp ce Sharma și colab.⁵⁸ a arătat o scădere. Testosteronul, finanțat de NIH, este în curs de desfășurare pentru a aborda această problemă.

Statusul estrogenului

În anii 1980, un număr mare de studii au raportat scăderea riscului de CAD la femeile care au luat produse cu estrogeni în postmenopauză. Ulterior, inițiativa pentru sănătatea femeilor a fost dezvoltată de NIH și au fost întreprinse mai multe studii clinice pentru a testa riguros beneficiul și siguranța estrogenilor post menopauză. Niciunul dintre studii nu a demonstrat o reducere a riscului de CAD.^{60,61}

Boala Vasculară de Colagen

Pacienții cu boală vasculară de colagen, în special cei cu artrită reumatoidă (AR) și lupus eritematos sistemic (LES), au o incidență semnificativ crescută a ASCVD.⁶² Riscul ridicat de CAD a fost demonstrat pentru femeile tinere cu LES.⁶³ În studiile clinice, agenții imunoterapeutici sunt evaluați pentru a reduce potențialul inflamației și evenimentele clinice de CHD.⁶⁴

Boli Infecțioase Acute

Bolile infecțioase acute pot fi asociate cu o creștere tranzitorie a riscului de evenimente ASCVD, iar vaccinarea antigripală - reduce riscul unui eveniment clinic CAD.^{65,66} S-a propus că anumite tipuri de infecții pot juca un rol în patogenia aterosclerozei prin stabilirea unui proces inflamator persistent de grad scăzut. Inflamația acută sau cronică poate duce la disfuncție endotelială și poate fi responsabilă pentru un eveniment cardiac. Organismele majore care au fost studiate cu privire la inflamația cronică și ASCVD includ *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus și *Helicobacter pylori*. Au fost implicate, de asemenea, enterovirusul (infecția virală Cocksackie), virusul hepatitei A și virusul herpes simplex tip 1 și tip 2. O mare meta-analiză a arătat că studiile mari randomizate nu susțin beneficiul terapiei cu antibiotice împotriva *C. pneumoniae* pentru a reduce riscul de CAD.⁶⁷

Boala ficatului gras nonalcoolic

Boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), denumită și *steatohepatită nonalcoolică*, este o entitate clinico-histopatologică cu caracteristici care seamănă cu leziunile hepatice induse de alcool. Deși etiologia sa este necunoscută, NAFLD este frecvent asociată cu obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 și hiperlipidemia. Pacienții cu NAFLD îndeplinesc adesea criteriile de diagnostic pentru sindromul metabolic și există dovezi pentru un risc crescut de boală cardiovasculară incidentă, care este independent de riscul conferit de factorii de risc tradiționali și de componentele sindromului metabolic.^{68,69}

Apnee obstructivă de somn

Apneea obstructivă în somn este asociată cu un risc crescut de CAD, aritmii cardiace și hipertensiune arterială sistemică.⁷⁰ Este dificil de dezlegat efectele obezității față de efectele respirației tulburări asupra riscului de CAD la astfel de pacienți.⁷¹

Mic pentru sugarii de varsta gestationala

Adulții care erau mici pentru sugarii de vârstă gestațională prezintă un risc crescut de boală cardiacă ischemică și afecțiuni asociate, inclusiv hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, diabet și hipercolesterolemie.⁷² Rapoartele sugerează că mama unui copil mic pentru vârsta gestațională poate avea un risc mai mare de a dezvolta CAD.⁷³

Factori de mediu

Poluarea aerului

Poluarea aerului a apărut ca un factor de risc potențial modificabil pentru dezvoltarea ASCVD. Mai multe studii observaționale au demonstrat o asociere între poluarea aerului cu particule fine (în primul rând din utilizarea combustibililor fosili în automobile, centrale electrice și în scopuri de încălzire) și mortalitatea auto-vasculară și cardiopulmonară, precum și un risc crescut pentru dezvoltarea sindroamelor coronariene acute. Studii mai recente controlează analizele pentru factorii de risc obișnuiți pentru CAD. Concentrații mai mari de particule în aer au fost asociate cu o creștere cu 25% a riscului de deces prin ASCVD. În 2010, AHA și în 2015 Societatea Europeană de Cardiologie au emis declarații oficiale în care discutau asocierea dintre expunerea pe termen lung la poluarea aerului cu particule fine și riscul crescut de a dezvolta boli cardiovasculare.⁷⁴⁻⁷⁵ Expunerea la particule mai mici de 2,5 μm în diametru în câteva ore până la săptămâni poate declanșa mortalitate asociată bolilor cardiovasculare și evenimente non-fatale; expunerea mai îndelungată de-a lungul anilor crește riscul de mortalitate cardiovasculară într-o măsură și mai mare decât expunerile pe parcursul a câteva zile și reduce speranța de viață în segmentele mai mult expuse ale populației cu câteva luni până la câțiva ani. Din punctul de vedere al prevenției, reducerile nivelurilor de particule sunt asociate cu scăderea mortalității cardiovasculare într-un interval de timp scurt de câțiva ani. Posibilele mecanisme prin care poluarea aerului cu particule fine poate crește riscul de ASCVD includ creșterea efectelor protrombotice a TA arterială în repaus prin creșteri tranzitorii ale vâscozității plasmatice și disfuncție endotelială afectată și promovarea inițierii aterosclerozei.⁷⁵⁻⁷⁷

Zgomotul de mediu

Zgomotul de mediu a fost implicat în studiile observaționale ca factor de risc CAD. Expunerea cronică la niveluri crescute de zgomot din mediu de la drumuri, avioane și alte surse a fost legată de un risc crescut de apariție a ASCVD. Se presupune că acest efect este cauzat de dereglarea sistemului nervos autonom legat de stres, ceea ce duce la creșterea hipertensiunii arteriale și la ASCVD ulterioară.⁷⁸

Factori socioeconomi

Factorii socioeconomi, inclusiv locul în care locuiește o persoană, educația, ocupația și venitul acesteia, sau combinațiile acestora, au fost asociate cu riscul de ASCVD, în special cu mortalitatea CHD și ASCVD. Socioeconomic defavorizat

statusul este asociat în mod constant cu un risc mai mare de ASCVD în aceste studii.⁷⁹⁻⁸¹

Homocisteină sanguină crescută

Nivelurile crescute de homocisteină din sânge în studii transversale și prospective au fost legate de un risc crescut de CHD. Concentrațiile serice mai mari de homocisteină sunt - frecvent însoțite de niveluri reduse și aportul de folat și vitamina B₁₂. Pe de altă parte, numeroase studii prospective randomizate privind suplimentarea cu folat și vitamina B₁₂ pentru a scădea homocisteina serică nu au demonstrat nicio reducere a rezultatelor ASCVD.⁸² Sa demonstrat că adăugarea unei măsurători a homocisteinei serice la scorul de risc Framingham îmbunătățește predicția riscului, cu reclasificare netă între 13% și 20% dintre pacienții din două cohorte.⁸³ Majoritatea celor afectați au fost reclasificați la un nivel de risc mai ridicat.

Boala aterosclerotică subclinică

Grosimea intima-media a arterei carotide (IMT) este legată de procesul aterosclerotic datorită asocierii sale cu factori de risc cardiovascular cunoscuți. IMT mai gros al arterei carotide comune este puternic asociat cu un risc mai mare de evenimente CAD. S-a demonstrat că IMT cu peretele îndepărtat al arterei carotide comune are cea mai puternică asociere cu CHD incidentă, în timp ce IMT medie a avut cele mai puternice asocieri cu factorii de risc.⁸⁴⁻⁸⁷ Rigiditatea arterială, măsurată ca viteza undei pulsului aortic (PWV) între arterele carotide și femurale, prezice, de asemenea, evenimentele ASCVD. Acest lucru a fost demonstrat într-o meta-analiză a 17 studii care au inclus mai mult de 15.000 de pacienți la care PWV aortică a fost corelată cu rezultatul clinic.⁸⁸ Riscurile relative cumulate pentru evenimentele totale de ASCVD, mortalitatea ASCVD și mortalitatea de orice cauză au fost semnificativ crescute în comparație între grupurile cu PWV aortică ridicată versus scăzută: 2,26 (IC 95% 1,89-2,70), 2,02 (IC 95% 1,68-2,42) și (95% IC 1,68-2,42) și (95% IC 1,68-2,42) (. respectiv.

Depozitele de calciu în arterele mari, în special arcul aortic și aorta abdominală, pot fi un indicator pentru un risc crescut de ASCVD clinic și mortalitate generală.⁸⁹ Calcificarea aortei abdominale a fost, de asemenea, asociată cu un risc crescut de ASCVD, iar o meta-analiză a arătat că calcificarea aortei abdominale a fost asociată cu un risc semnificativ mai mare de CHD în cinci studii cu un total de 11250 de pacienți (RR 1,81, 95% CI 1,54-2,14).⁹⁰

Calcificarea arterei coronare (CAC) detectată prin tomografia computerizată cu fascicul de electroni sau tomografia computerizată cu multidetector poate fi utilizată pentru a cuantifica cantitatea de calciu prezentă în arterele coronare. După vârsta de 40 de ani, calciul coronarian este frecvent observat în arterele coronare, din imagini se poate dezvolta un scor agregat de calciu coronarian, iar riscul de CAD este mai mare la persoane proporțional cu cantitatea de calciu.⁹¹ Volumul plăcii coronare, densitatea calciului și progresia calcificării sunt toate legate de un risc mai mare de evenimente CAD.^{92,93}

Risc moștenit și factori genetici

Rudele de gradul I cu antecedente de ASCVD

Istoricul parental de CAD este asociat cu un risc mai mare de CAD la descendenți. Riscul este aproximativ dublu dacă un părinte are antecedente de atac de cord și mult mai mare dacă ambii părinți au antecedente de infarct, mai ales dacă ambii părinți au avut un atac de cord înainte de vârsta de 50 de ani, așa cum se arată în

TABLE 1.4 Cardiovascular Disease Risk and Parental Heart Attack History

GROUP	ODDS RATIO (95% CONFIDENCE LIMIT)
No family history	1.00
One parent with heart attack > 50 years of age	1.67 (1.55-1.81)
One parent with heart attack < 50 years of age	2.36 (1.89-2.95)
Both parents with heart attack > 50 years of age	2.90 (2.30-3.66)
Both parents with heart attack, one < 50 years of age	3.26 (1.72-6.18)
Both parents with heart attack, both < 50 years of age	6.56 (1.39-30.95)

From Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; Table 7-1.

TABLE 1.5 Heritability of Traits Estimated in the Framingham Heart Study

HERITABILITY	TRAITS
High (> 0.50)	Subcutaneous abdominal fat HDL cholesterol Total cholesterol LDL cholesterol
High intermediate (0.40-0.50)	Systolic blood pressure Waist circumference Triglycerides
Low intermediate (0.30-0.40)	Diastolic blood pressure Visceral abdominal fat Fasting glucose C-reactive protein Estimated glomerular filtration rate
Low (< 0.30)	Left ventricular mass Hemoglobin A _{1c} Ankle brachial index

HDL, High-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

Data from Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e360; Table 7-3.

Tabelul 1.4 .¹ În plus, un istoric pozitiv de ASCVD la frați a fost raportat a fi asociat cu un risc crescut de CAD.⁹⁴

Eritabilitatea factorilor de risc

Eritabilitatea factorilor de risc este o contribuție importantă la riscul CAD moștenit. Studii precum Framingham, care au măsurat factorii de risc în mod cuprinzător la mai mult de o generație și la vârste similare pentru generațiile comparate, oferă estimări fiabile pentru moștenirea factorului de risc. **Tabelul 1.5** arată eritabilitatea mai multor factori de risc comuni în funcție de mai multe straturi de eritabilitate. De remarcat este faptul că majoritatea lipidelor măsurate în mod obișnuit care sunt utilizate pentru a ajuta la estimarea riscului de CAD sunt foarte ereditare.

Variante genetice

Variantele genetice au fost asociate cu un risc mai mare de CAD în mai multe studii.^{95,96} Dintre diferitele polimorfisme cu un singur nucleotidă (SNP) implicate, cele care apar pe locusul 9p21 au arătat cea mai puternică asociere cu riscul de CHD. Într-o revizuire sistematică din 2010 care a evaluat 47 de seturi de date distincte, inclusiv 35.872 de cazuri și 95.837 de controale, persoanele cu două alele anormale la acest locus au avut mai

multe șanse de a avea CHD în comparație cu persoanele cu o alelă cu risc (OR 1,25, 95% CI 1,21-1).⁹⁷ Asocierea cu 9p21 SNP și un risc crescut de a dezvolta CHD a fost, de asemenea, demonstrată la pacienții cu vârsta mai mare de 70 de ani fără CHD anterioară cunoscută.⁹⁶ O revizuire sistemică și o meta-analiză din 2014 a 31 de cohorte, care au inclus 193.372 de persoane, au confirmat asocierea dintre variantele 9p21 și probabilitatea unui prim eveniment CHD (HR 1,19 per alele de risc, 95% CI 1,17-1,22).⁹⁵ Cu toate acestea, variantele 9p21 nu au fost asociate cu o probabilitate crescută a evenimentelor ulterioare CHD în rândul persoanelor cu CHD cunoscute (HR 1,01 per alele de risc, 95% CI 0,97-1,06). În ciuda unei asocieri aparent clare între variante și CHD incidente, SNP-urile locus 9p21 nu s-au dovedit definitiv că îmbunătățesc în mod semnificativ discriminarea sau clasificarea riscului prezis de CHD în comparație cu factorii de risc tradiționali.⁹⁵⁻¹⁰¹ Printre 950 de pacienți nediabetici cu CHD cu debut precoce (vârsta medie 56 de ani) care prezintă cel puțin o stenoză epicardică angiografică mai mare de 50% pe angiografia coronariană, genotipul 9p21 a fost asociat cu un risc de CHD principală stângă (OR 2,38 per copie al alelei de risc, 95% CI 1,83-3-V CHD), 95% CI 1,848-3-3 CHD per copie a alelei de risc, 95% IC 1,18-1,79) și necesitatea unei intervenții chirurgicale de bypass (OR 1,37 per copie a alelei de risc, 95% IC 1,04-1,79). Aceste date sugerează CHD mai agresivă care apare la o vârstă mai fragedă la pacienții cu variante 9p21.

Diferite variante genetice au fost asociate cu o varietate de diagnostice de CHD. Unele cresc riscul de ateroscleroză coronariană, iar altele cresc riscul de rupere a plăcii și de IM acut, sugerând efecte biologice diferite.¹⁰¹⁻¹⁰² Impactul patofiziologic al variantelor genetice variază probabil în funcție de comorbidități. Într-un studiu care a reunit cazuri de CHD și controale din cinci cohorte mari, același SNP pe cromozomul 1q25 a fost asociat cu un risc semnificativ mai mare de CHD în rândul pacienților cu diabet zaharat (OR 1,36 față de pacienții diabetici fără acest SNP 95% CI 1,22-1,51), dar nicio modificare a riscului de CHD în rândul pacienților fără diabet zaharat (OR 0,95% IC 0,36-1,51).¹⁰³ Aceste descoperiri indică importanța altor factori biologici în dezvoltarea bolii coronariene, inclusiv diferite mecanisme la pacienții cu diabet.

S-a raportat că multe variante genetice sunt asociate cu riscul de ASCVD. Într-un studiu pe 180 de variante genetice asociate cu înălțimea la 193.449 de persoane (inclusiv 65.066 de cazuri cu CAD și 128.383 de subiecți de control fără CAD), a existat o creștere semnificativă a riscului de CAD la statură mai mică (13,5% pentru fiecare abatere standard [6 cm] scădere a înălțimii, 95% IC cu o scădere semnificativă a numărului de CAD 4-2). variante genetice de ridicare a înălțimii.¹⁰⁴

Deși markerii genetici individuali sunt asociați cu ASCVD, efectul lor agregat asupra riscului dincolo de factorii tradiționali nu a fost stabilit. Un scor de risc genetic creat din 101 SNP asociate cu ASCVD nu a îmbunătățit discriminarea sau reclasificarea riscului după ajustarea pentru factorii tradiționali într-o cohortă de peste 19.000 de femei albe.¹⁰⁵ Expresia genetică a celulelor din sângele periferic a fost, de asemenea, investigată ca mijloc de estimare a riscului de ASCVD, în special de CAD obstructivă, și pe baza datelor limitate, tehnica poate fi comparabilă cu testarea de stres cu imagistica de perfuzie miocardică în ceea ce privește acuratețea diagnosticării CHD.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Predicția primului eveniment ASCVD

Au fost dezvoltate modele de risc multivariabile în încercarea de a estima atât riscul ASCVD la 10 ani, cât și la 30 de ani la pacienții fără boală vasculară clinică la momentul inițial. În anii

1990, Framingham Heart Study a dezvoltat modele multivariabile folosind variabilele tradiționale - vârsta, sexul, nivelul TA sistolică, tratamentul TA, colesterolul total (sau LDL-C), HDL-C, starea diabetului zaharat și obiceiul actual de fumat - pentru a estima riscul de a dezvolta un prim eveniment CAD.

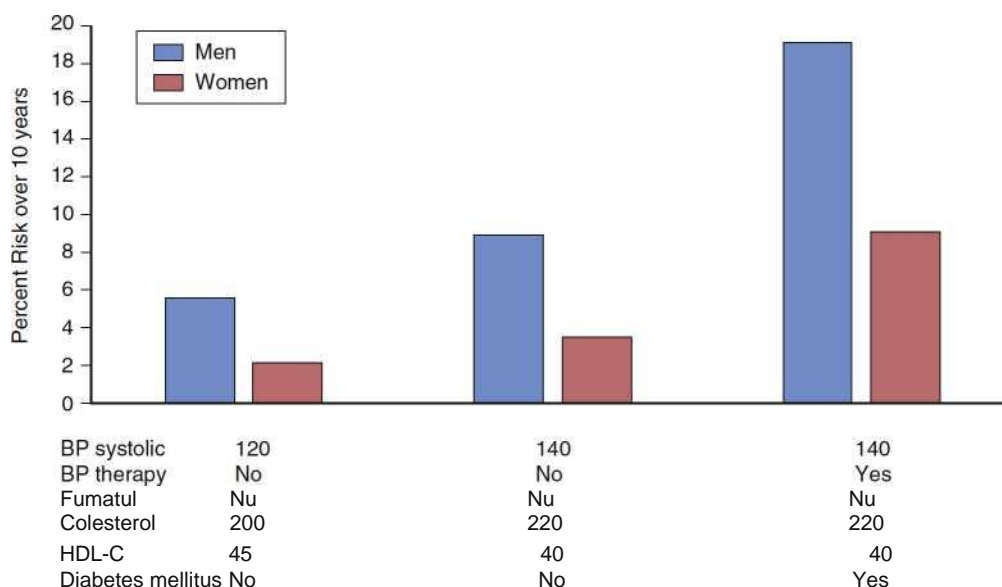
Începând cu sfârșitul anilor 1990, în întreaga lume au fost dezvoltate varietăți de modele de predicție CAD bazate pe mai multe variabile. Instrumentul de evaluare sistematică a riscurilor coronare (SCORE) a fost dezvoltat în Europa pentru a prezice moartea CAD.¹⁰⁹ Anchetatorii britanici au dezvoltat un instrument QRISK care a fost actualizat la QRISK2 și, în versiunea sa cea mai recentă, a devenit estimatorul Joint British Societies (JBS3). Modelul britanic a inclus o regiune din Regatul Unit care a fost legată de statutul socioeconomic, istoricul familial de ASCVD, fibrilația atrială, artrita reumatoidă și variabilele IMC ca factori predictivi.⁴⁵ În Statele Unite, comitetele de experți care au dezvoltat linii directe pentru prevenirea bolilor vasculare au ales să se concentreze pe ASCVD dure ca punct final de interes vascular, iar acest algoritm a fost publicat într-un raport din 2013 al Colegiului American de Cardiologie (ACC)/AHA.³⁴ Estimatorul din 2013 s-a bazat pe experiența cohortelor Framingham, ARIC, Cardiovascular Health Study (CHS) și Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) și a fost validat extern în Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). Validările ulterioare efectuate de investigatorii Reynolds și MESA folosind scorurile de risc Reynolds și cohorte MESA sugerează ca ACC/AHA din 2013 poate supraestima riscul ASCVD.^{110, 111}

Estimarea riscului pe parcursul vieții de a avea CAD și alte evenimente vasculare a fost posibilă de la începutul secolului folosind metode care cenzurau cauzele concurente de deces și au avut urmări de lungă durată. Un raport din 2012 care a inclus informații de la 18 cohorte și peste 200.000 de adulți a arătat că riscul de apariție a ASCVD pe viață a fost de 15% pentru persoanele fără factori de risc la vârsta de 55 de ani, iar riscul absolut a crescut la aproximativ 40% pentru cei cu doi sau mai mulți dintre factorii de risc tradiționali.⁷

Un exemplu de estimare a riscului ASCVD pe 10 ani folosind Estimatorul de risc ACC/AHA 2013 este ilustrat în Fig. 1.10 pentru adulți ipotetici de 55 de ani cu diferite combinații de factori de risc - colesterol, HDL-C, TA sistolică, tratamentul TA, starea de fumat și starea diabetului.

Predicția ASCVD recurentă

Persoanele cu ischemie simptomatică prezintă un risc mai mare pentru evenimente ulterioare legate de ischemie, inclusiv - spitalizări pentru sindrom coronarian acut (SCA), accident vascular cerebral și deces prin ASCVD.¹¹² Cercetările privind identificarea predictorilor acestor evenimente s-au concentrat pe supraviețuirii SCA sau MI. Din punct de vedere istoric, cele mai multe scoruri de risc s-au bazat pe informații despre pacientul internat sau din departamentul de urgență, cum ar fi Tromboliza în infarctul miocardic (TIMI), Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE), istoricul departamentului de urgență, ECG, vârsta, factorii de risc, algoritmul de troponină (HEART) și terapia duală antiplachetă (DAPT).¹¹³⁻¹¹⁶ În ambulatoriu și în studiile observaționale, investigatorii Reducerea aterotrombozei pentru sănătate continuă (REACH) și Manifestările secundare ale bolii ARterial (SMART) au dezvoltat algoritmi de predicție.^{117, 118} Ne vom concentra pe predicția în ambulatoriu a evenimentelor recurente ASCVD folosind informațiile ambulatoriu.



SMOCHIN. 1.10 Risc estimat de boli cardiovasculare dure pe 10 ani pe baza estimatorului de risc ACC/AHA 2013. BP, tensiunea arterială; HDL-C, HDL colesterol. (Date de la algoritmul de Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA ghidul privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;1452);(S)5;1452.

TABELUL 1.6 Algoritmi de predicție a bolilor cardiace recurente în ambulatoriu

GRUP DE STUDIU	AJUNGE	INTELEGENT
Intrare	Ambulatoriu Post MI	Ambulatoriu Istoricul bolilor arteriale
Sex	x	x
Vârstă	x	x
Fumatul curent	x	x
Diabet zaharat	x	x
Istoricul parental de IM înainte de vârstă de 60 de ani		x
Nivelul tensiunii arteriale		x
Nivelul colesterolului		x
eGFR		x
IMC > 20 kg/ m ²	x	
Stop cardiac recent		x
Boală cerebrală, boală arterială periferică sau anevrism de aortă abdominală	x	x
Timp de la primul eveniment	x	x
Insuficiență cardiacă	x	x
Grosimea intima-media	x	
Stenoza carotidiană		
Fibrilație atrială	x	
Terapia antiagregant plachetar	x	x
Terapia cu statine sau lipide	x	x
Terapia tensiunii arteriale		x
Regiunea geografică	x	

Reducerea aterotrombozei pentru sănătate continuă (REACH), manifestări secundare ale bolii arteriale (SMART)

IMC, indicele de masă corporală; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; IM, infarct miocardic.

x indică faptul că variabila este inclusă în algoritm.

Tabelul 1.6 prezintă variabilele utilizate în modelul de risc REACH și SMART. În REACH, anchetatorii au dezvoltat modele de predicție ASCVD din datele de urmărire pe 2 ani a 49.689 de participanți (2394 evenimente CV și 1029 decese CV).¹¹⁷ Vârsta, sexul, numărul de paturi vasculare cu boală clinică, diabet, fumat, IMC scăzut, istoric de fibrilație atrială, insuficiență cardiacă, regiune a lumii și antecedente de eveniment(e) CV în decurs de 1 an de la examinarea inițială a crescut riscul unui eveniment CV ulterior. Cercetătorii din SMART au avut date europene și au descoperit că vârsta, sexul, constatările carotidiene, fumatul, BP sistolic și biomarkerii de laborator au fost asociați semnificativ cu boli vasculare recurente într-o populație de 5788 de pacienți cu risc și 788 de evenimente recurente.

Epidemiologia ASCVD a evoluat până la punctul în care angina pectorală, IM și decesul CHD sunt extrem de comune la nivel mondial. Factorii tradiționali cheie, cum ar fi vârsta, sexul masculin, fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea și măsurile lipidelor sunt determinanți importanți ai riscului. Biomarkerii mai noi continuă să fie studiați și sunt completați de descoperirile cercetării privind variantele genetice care măresc riscul de ASCVD. În plus, o varietate de alte situații, afecțiuni și diagnostice, cum ar fi utilizarea de testosteron sau produse cu estrogeni, inhalarea de poluanți și obezitatea pot afecta riscul de apariție a bolii cardiace ischemice clinice. În cele din urmă, utilizarea evaluărilor subclinice a bolilor de inimă folosind scorul de calciu din artera coronară și alte modalități promit să rafinați evaluarea riscului de ASCVD la unii indivizi.

Referințe

- 2 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Statistici de boli de inimă și accident vascular cerebral — actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 133(4):e38-e360, 2016.
- 3 GBD: 2013 Mortalitatea și cauzele morții Colaboratori. Mortalitatea globală, regională și națională, specifică vârstei și sexului, pentru toate cauzele și pentru 240 de cauze de deces, 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2013, *Lancet* 385(9963):117-171, 2015.
- 4 Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B: Tendințe specifice sexului în riscul și prevalența bolilor coronariene la mijlocul vârstei, *Arch Intern Med* 169(19):1762-1766, 2009.
- 5 Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG și colab.: Prevalența și factorii de risc pentru ateroscleroza determinată de autopsie printre membrii serviciului american, 2001-2011, *JAMA* 308(24):2577-2583, 2012.
- 6 Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS și colab.: Tratamente, tendințe și rezultate ale miocardului acut dial infarct și percutaneous coronary intervention, *J Am Coll Cardiol* 56(4):254-263, 2010.

6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *Circulație* 126(25):e354-e471, 2012.
7. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al.: Lifetime risks of cardiovascular disease, *N Engl J Med* 366(4): 321-329, 2012.
8. Referința ștearsă în dovezi.
9. Chow BJ, Small G, Yam Y, și colabor.: Valoarea prognostică incrementală a tomografiei computerizate cardiace în boala coronariană folosind CONFIRM: Evaluarea angiografiei de tomografie computerizată CORoNary pentru rezultatele clinice: un registru internațional multicentric *Circ Cardiovasc Imaging* 4(5):463-463-4172.
10. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al.: Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarct, *JAMA* 312(17):1754-1763, 2014.
11. Wilmet KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al.: Mortalitatea bolii coronariene scade în Statele Unite din 1979 până în 2011: dovezi pentru stagnare la adulții tineri, în special la femei, *Circulation* 132(11):997-1002, 2015.
12. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, et al.: Tendințe în infarctul miocardic acut la pacienții tineri și diferențe în funcție de sex și rasă, 2001 până în 2010, *J Am Coll Cardiol* 64(4):337-345, 2014.
13. Capewell S, Ford ES, Croft JB și colabor.: Tendințele factorilor de risc cardiovascular și potențialul de reducere a mortalității prin boli coronariene în Statele Unite ale Americii, *Bull World Health Organ* 88(2):120-130, 2010.
14. Young F, Capewell S, Ford ES, et al.: Mortalitatea coronariană scade în SUA între 1980 și 2000, cuantificând contribuțiile din prevenirea primară și secundară, *Am J Prev Med* 39(3):228-234, 2010.
15. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K și colabor.: Asociația lipidelor serice și a bolii coronariene în studiile observaționale contemporane, *Circulation* 133(3):256-264, 2016.
16. Chen J, Normand SL, Wang Y și colabor.: Scăderi recente ale spitalizărilor pentru infarctul miocardic acut pentru beneficiarii de taxă pentru servicii medicare: progres și provocări continue, *Circulation* 121(11):1322-1328, 2010.
17. Roger VL, Weston SA, Gerber Y și colabor.: Tendințe în incidența, severitatea și rezultatul infarctului miocardic spitalizat, *Circulation* 121(7):863-869, 2010.
18. Parikh NI, Gona P, Larson MG și colabor.: Tendințe pe termen lung în incidența infarctului miocardic și fatalitatea cazului în studiul Framingham Heart al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge, *Circulation* 119(9):1203-1210, 2009.
20. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al.: Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006, *Am Heart J* 156(6):1026-1034, 2008.
19. Kontos MC, Rennyson SL, Chen AY, et al.: Asocierea procesului de infarct miocardic al măsurilor de îngrijire și a mortalității în spital: un raport de la NCD(R), *Am Heart J* 168(5):766-775, 2014.
21. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al.: Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update, *Eur Heart J* 35(42):2929, 2014.
22. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M: Tendințe în mortalitatea bolilor coronariene specifice vârstei în Uniunea Europeană peste trei decenii: 1980-2009, *Eur Heart J* 34(39):3017-3027, 2013.
23. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM și colabor.: Rezumat executiv: statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2010: un raport de la American Heart Association, *Circulation* 121(7):948-954, 2010.
24. Brandon Stacey R, Leaverton PE, Schocken DD și colabor.: Prediabet și asocierea cu infarctul miocardic nerecunoscut în studiul multietic al aterosclerozei, *Am Heart J* 170(5):923-928, 2015.
25. Dehghan A, Leening MJ, Solouki AM și colabor.: Comparatie a prognosticului în infarctul miocardic nerecunoscut versus recunoscut la bărbați versus femei cu vârsta > 55 de ani (din studiul Rotterdam), *Am J Cardiol* 113(1):1-6, 2014.
26. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y: Prevalența, incidența, factorii predictivi și prognosticul infarctului miocardic tăcut: o revizuire a literaturii, *Arch Cardiovasc Dis* 104(3):178-188, 2011.
27. Arenja N, Mueller C, Ehl NF și colabor.: Prevalența, extinderea și predictorii independenți ai infarctului miocardic silentios, *Am J Med* 126(6):515-522, 2013.
28. Sasson C, Meischke H, Abella BS, și colabor.: Creșterea furnizării de resuscitare cardiopulmonară în comunitățile cu rate scăzute de resuscitare cardiopulmonară: un aviz științific de la Asociația Americană a Inimii pentru furnizorii de asistență medicală, factorii de decizie politică, departamentele de sănătate publică și liderii comunitari, *Circulation* 127(12):1342-21350.
29. Toukola T, Hookana E, Junttila J, et al.: Moarte subită cardiacă în timpul exercițiului fizic: caracteristicile victimelor și constatări ale autopsiei, *Ann Med* 47(3):263-268, 2015.
30. Byrne R, Constant O, Smyth Y și colabor.: Incidența de supraveghere cu surse multiple și etiologia morții cardiace subite în afara spitalului într-o populație rurală din vestul Irlandei, *Eur Heart J* 29(11):1418-1423, 2008.
31. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB: Moarte subită cardiacă, *Curr Prob Cardiol* 40(4):133-200, 2015.
32. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al.: Femeile au o prevalență mai scăzută a bolilor cardiace structurale ca precursor al stopului cardiac brusc: Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study), *J Am Coll Cardiol* 54(22):2006-2011, 2009.
33. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S și colabor.: Efectul factorilor de risc potențial modificabili asociați cu infarctul miocardic în 52 de țări (studiul INTERHEART): studiu caz-control, *Lancet* 364(9438):937-952, 2004.
34. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the evaluation of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129(25 suppl 2):S49-S73, 2014.
35. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR și colabor.: The filter cigarette and coronary heart disease: the Framingham study, *Lancet* 2(8238):109-113, 1981.
36. Hammal F, Ezekowitz JA, Norris CM și colabor.: Statutul fumului și supraviețuirea: impactul asupra mortalității continuării fumului la un an după diagnosticul angiografic al bolii coronariene, un studiu de cohortă prospectiv, *BMC Cardiovasc Dis* 14:133, 2014.
37. Sniderman AD, Lamarche B, Contois JH, et al.: Analiza discordanței și nodul gordian al colesterolului LDL și non-HDL versus apoB, *Curr Opin Lipidol* 25(6):461-467, 2014.
38. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, și colabor.: O meta-analiză a colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă, colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare și apolipoproteinei B ca markeri ai riscului cardiovascular, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4(3): 337-345, .
39. Colaborearea cu cercetătorii de tratament al colesterolului (CTT), Baigent C, Blackwell L și colabor.: Eficacitatea și siguranța scăderii mai intense a colesterolului LDL: o meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate, *Lancet* 376(9753):1670-20181.
40. James PA, Oparil S, Carter BL, et al.: 2014 ghid bazat pe dovezi pentru gestionarea hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panoului nuniți la al opțiunile comitet național mic (JNC 8), *JAMA* 311(5):507-520, 2014.
41. Group SR, Wright Jr JT, Williamson JD, et al.: Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale, *N Engl J Med* 373(22):2103-2116, 2015.
42. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG și colabor.: Diferențele de sex în consecințele cardiovasculare ale diabetului zaharat: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 132(25):2424-2447, 2015.
43. Uită-te ARG, Wing RR, Bolin P, și colabor.: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabet, *N Engl J Med* 369(2):145-154, 2013.
44. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H și colabor.: Sindromul metabolic ca precursor al bolilor cardiovasculare și al diabetului zaharat de tip 2, *Circulation* 112(20):3066-3072, 2005.
45. Consiliul JBS3: Recomandările de consens ale Joint British Societies pentru prevenirea bolilor cardiovasculare (JBS3), *Heart* 100 (Suppl 2): ii1-ii67, 2014.
46. Carlson SA, Fulton JE, Schoenborn CA, et al.: Estimări de tendință și prevalență bazate pe ghidurile de activitate fizică din 2008 pentru americani, *Am J Prev Med* 39(4):305-313, 2010.
47. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P și colabor.: Asociația anomaliilor majore și minore ECG cu evenimente de boală coronariană, *JAMA* 307(14):1497-1505, 2012.
48. Jorgensen PG, Jensen JS, Marott JL și colabor.: Modificările electrocardiografice îmbunătățesc predicția riscului la persoanele asimptomatice cu vârsta de 65 de ani sau peste, fără boli cardiovasculare, *J Am Coll Cardiol* 64(9):898-906, 2014.
49. Nakamura Y, Okamura T, Higashiyama A și colabor.: Valori prognostice ale rotației în sensul acelor de ceasornic și în sens invers acelor de ceasornic pentru mortalitatea cardiovasculară la subiecții japonezi: o urmărire de 24 de ani a Proiectului național integrat pentru observarea prospectivă a bolilor netransmisibile și tendințele sale la vârstnici, 1980-IP2000480, *Circula* IP200480 125(10):1226-1233, 2012.
50. Desai CS, Ning H, Lloyd-Jones DM: Rezultate cardiovasculare concurente asociate cu hipertrofia ventriculară stângă electrocardiografică: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități, *Heart* 98(4):330-334, 2012.
51. Saxena A, Minton D, Lee DC și colabor.: Rolul protector al ritmului cardiac în repaus asupra mortalității pentru toate cauzele și bolile cardiovasculare, *Mayo Clin Proc* 88(12):1420-1426, 2013.
52. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A și colabor.: Riscuri cardiovasculare pe termen lung asociate cu o frecvență cardiacă crescută: studiul Framingham Heart, *J Am Heart Assoc* 3(3):e000668, 2014.
53. Bohm M, Reil JC, Deedwania P, și colabor.: Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease, *Am J Med* 128(3):219-228, 2015.
54. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ și colabor.: Modificări temporale în ritmul cardiac în repaus și decese din cauza bolii cardiace ischemice, *JAMA* 306(23):2579-2587, 2011.
55. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S și colabor.: Testosteronul seric ridicat este asociat cu risc redus de evenimente cardiovasculare la bărbații în vârstă. Studiul MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) din Suedia, *J Am Coll Cardiol* 58(16):1674-1681, 2011.
56. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD și colabor.: Testosteron seric scăzut și mortalitate crescută la bărbații cu boală coronariană, *Heart* 96(22):1821-1825, 2010.
57. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA și colabor.: Asocierea terapiei de privare de androgeni cu moartea cardiovasculară la pacienții cu cancer de prostată: o meta-analiză a studiilor randomizate, *JAMA* 306(21):2359-2366, 2011.
58. Sharma R, Oni OA, Gupta K și colabor.: Normalizarea nivelului de testosteron este asociată cu incidența redusă a infarctului miocardic și a mortalității la bărbați, *Eur Heart J* 36(40):2706-2715, 2015.
59. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al.: Evenimente adverse asociate cu administrarea de testosteron, *N Engl J Med* 363(2):109-122, 2010.
60. ClarksonTB, Melendez GC, Appt SE: Ipoteza temporală pentru terapia hormonală postmenopauză: originea, starea actuală și viitorul, *Menopause* 20(3):342-353, 2013.
61. Dous GV, Grodman R, Mornan A, et al.: Menopausal hormone treatment in postmenopausal women: risks and benefits, *South Med J* 107(11):689-695, 2014.
62. Mason JC, Libby P: Boală cardiovasculară la pacienții cu inflamație cronică: mecanisme care stau la baza evenimentelor cardiovasculare premature în condiții reumatologice, *Eur Heart J* 36(8):482-489c, 2015.
63. Kahlenberg JM, Kaplan MJ: Mecanisme de ateroscleroză prematură în artrita reumatoidă și lupus, *Annu Rev Med* 64:249-263, 2013.
64. Ridker PM, Howard CP, Walter V, și colabor.: Efectele inhibării interleukinei-1beta cu canakinumab asupra hemoglobinei A1c, lipidelor, proteinei C-reactive, interleukinei-6 și fibrinogenului: un studiu de fază IIb randomizat, controlat cu placebo, *Circulation* 128(27273).
65. Madjid M, Alfred A, Sahai A, et al.: Factori care contribuie la vaccinarea suboptimală împotriva gripei : rezultatele unui sondaj telefonic la nivel național asupra persoanelor cu boli cardiovasculare, *Tex Heart Inst J* 36(6):546-552, 2009.
66. Madjid M, Miller KC, Zarubaev VV, et al.: Epidemiile de gripă și activitatea bolilor respiratorii acute sunt asociate cu o creștere a decesului prin boală coronariană confirmată de autopsie: rezultate de la 8 ani de autopsii la 34.892 de subiecți, *Eur Heart J* 28(10):1205-120070, 2.
67. Baker WL, Couch KA: Azitromicina pentru prevenirea secundară a bolii coronariene: o meta-analiză, *Am J Health-System Pharm* 64(8):830-836, 2007.
68. Targher G, Day CP, Bonora E: Risc de boală cardiovasculară la pacienții cu boală de ficat gras nonalcoolic, *N Engl J Med* 363(14):1341-1350, 2010.
69. Onardo A, Ballestri S, Targher G, Loria P: Diagnostic și managementul riscului cardiovascular în boala ficatului gras nonalcoolic, *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 9(5):629-650, 2015.
70. Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, și colabor.: Asocierea apneei obstructive în somn cu ateroscleroza coronariană subclinică, *Atherosclerosis* 231(2):191-197, 2013.
71. Kim SH, Cho GY, Baik I și colabor.: Asociația calcificării arterei coronare cu apnee obstructivă în somn și obezitate la bărbații de vârstă mijlocie, *NutrMetab Cardiovasc Dis* 20(8):575-582, 2010.
72. Banci M, Saccucci P, Dofeaci A, et al.: Birth weight and coronary artery disease. Efectul genului și al diabetului, *Int J Biol Sci* 5(3):244-248, 2009.
73. Bukowski R, Davis KE, Wilson PW: Nașterea unui copil mic pentru vârsta gestațională și risc maternal mai mare de boală cardiacă ischemică, *PLoS One* 7(3):e33047, 2012.
74. Brook RD, Rajagopalan S, Pope III CA și colabor.: Poluarea aerului cu particule și bolile cardiovasculare: o actualizare a declarației științifice de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 121(21):2331-2378, 2010.
75. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al.: Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease, *Eur Heart J* 36(2):83-93b, 2015.
76. Sun Q, Hong X, Wold LE: Efectele cardiovasculare ale expunerii la poluarea aerului cu particule ambientale, *Circulation* 121(25):2755-2765, 2010.
77. Bauer M, Moebus S, Mohlenkamp S și colabor.: Poluarea aerului cu particule urbane este asociată cu ateroscleroza subclinică: rezultate din studiul HNR (Heinz Nixdorf Recall), *J Am Coll Cardiol* 56(22):1803-1808, 2010.
78. Munzel T, Gori T, Babisch W, Basner M: Efecte cardiovasculare ale expunerii la zgomot ambiental, *Eur Heart J* 35(13):829-836, 2014.
79. Virtanen M, Nyberg ST, Batty GD și colabor.: Nesiguranța profesională percepută ca factor de risc pentru boala coronariană incidentă: revizuire sistematică și meta-analiză, *BMJ* 347:f4746, 2013.
80. Kivimaki M, Nyberg ST, Batty GD și colabor.: Tulpina de muncă ca factor de risc pentru boala coronariană: o meta-analiză colaborativă a datelor despre participanți individuali, *Lancet* 380(9852):1491-1497, 2012.
81. Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST și colabor.: Orele de lucru lungi și riscul de boală coronariană și accident vascular cerebral: o revizuire sistematică și meta-analiză a datelor publicate și nepublicate pentru 603.838 de persoane, *Lancet* 386(10005):1739-1746, 2015.
82. Rafnsson SB, Saravanan P, Bhopal RS, I, et al.: Este un nivel scăzut de vitamina B12 în sânge un factor de risc cardiovascular și diabet? O revizuire sistematică a studiilor de cohortă, *Eur J Nutr* 50(2):97-106, 2011.
83. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A și colabor.: Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk, *J Am Coll Cardiol* 58(10):1025-1033, 2011.

84. Polak JF, O'Leary DH: Grosimea intima-media a arterei carotide comune și boala coronariană incidentă în studiul multiethnic al aterosclerozei, *J Am Heart Assoc* 4(6):e001492, 2015.
85. Polak JF, Szklo M, O'Leary DH: Asociații ale bolii coronariene cu artera carotidă comună în apropierea și grosimea intima-media a peretelui îndepărtat: studiul multiethnic al aterosclerozei, *J Am Soc Echocardiogr* 28(9):1114-1121, 2015.
86. Berry JD, Liu K, Folsom AR, și colab.: Prevalența și progresia aterosclerozei subclinice la adulții mai tineri cu risc scăzut pe termen scurt, dar mare de viață estimat pentru boli cardiovasculare: dezvoltarea riscului arterei coronare la adulții tineri și studiul multi-ethnic al sclerozei aterosclerozei, *Circulation* 119(3): 382-389.
87. Polak JF: Grosimea intima-media carotidiană: un marker precoce al bolilor cardiovasculare, *Ultrasound Q* 25(2):55-61, 2009.
88. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C: Predicția evenimentelor cardiovasculare și a mortalității tuturor cauzelor cu rigiditate arterială: o revizuire sistematică și meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 55(13):1318-1327, 2010.
89. Ong KL, McClelland RL, Rye KA și colab.: Relația dintre rezistența la insulină și calcificarea vasculară în arterele coronare și aorta toracică și abdominală: Studiul multiethnic al aterosclerozei, *Atherosclerosis* 236(2):257-262, 2014.
90. Bastos Goncalves F, Voute MT, Hoeks SE, și colab.: Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis, *Heart* 98(13):988-994, 2012.
91. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al.: Calciul coronarian ca predictor al evenimentelor coronariene în patru grupuri rasiale sau etnice, *NEngl J Med* 358(13):1336-1345, 2008.
92. Budoff MJ, Young R, Lopez VA și colab.: Progresia calciului coronarian și evenimentele incidente de boală coronariană: MESA (Studiu multiethnic al aterosclerozei), *J Am Coll Cardiol* 61(12):1231-1239, 2013.
93. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH și colab.: Calcium density of coronary artery plate and risk of incident cardiovascular events, *JAMA* 311(3):271-278, 2014.
94. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH și colab.: Boala cardiovasculară a fraților ca factor de risc pentru boala cardiovasculară la adulții de vârstă mijlocie, *JAMA* 294(24):3117-3123, 2005.
95. Patel RS, Asselbergs FW, Quyyumi AA și colab.: Variante genetice la cromozomul 9p21 și riscul de apariție a primelor evenimente de boală coronariană față de următoarele: o revizuire sistematică și meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 63(21):2234-2245, 2014.
96. Dutta A, Henley W, Lang IA și colab.: Varianta 9p21 asociată cu boala arterei coronare și supraviețuirea de 20 de ani până la extincția cohortei, *Circ Cardiovasc Genet* 4(5):542-548, 2011.
97. Palomaki GE, Melillo S, Bradley LA: Asocierea dintre markerii genomici 9p21 și bolile cardiace : o meta-analiză, *JAMA* 303(7):648-656, 2010.
98. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, et al.: Predicția riscului de boală cardiovasculară cu și fără cunoștințe despre variația genetică la cromozomul 9p21.3, *Ann Intern Med* 150(2):65-72, 2009.
99. Dandona S, Stewart AF, Chen L, și colab.: Dozarea genei a variantei comune 9p21 prezice severitatea bolii coronariene, *J Am Coll Cardiol* 56(6):479-486, 2010.
100. Palomaki GE, Melillo S, Neveux L și colab.: Utilizarea profilului genomic pentru a evalua riscul de boli cardiovasculare și a identifica strategii de prevenire individualizate - o revizuire ținută bazată pe dovezi *Genet Med* 12(12):772-784, 2010.
101. Fan M, Dandona S, McPherson R și colab.: Două blocuri de haplotip cromozom 9p21 fac diferență între boala coronariană și riscul de infarct miocardic, *Circ Cardiovasc Genet* 6(4):372-380, 2013.
102. Hernesniemi JA, Lyytikäinen LP, Oksala N și colab.: Predicția morții subite cardiace folosind variante comune de risc genetic pentru boala coronariană, *Eur Heart J* 36(26):1669-1675, 2015.
103. Qi L, Qi Q, Prudente S și colab.: Asociere între o variantă genetică legată de metabolizarea acidului glutamic și boala coronariană la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, *JAMA* 310(8):821-828, 2013.
104. Nelson CP, Hamby SE, Saleheen D și colab.: Înălțimea determinată genetic și boala arterei coronare, *N Engl J Med* 372(17):1608-1618, 2015.
105. Paynter NP, Chasman DI, Pare G și colab.: Asociere între un scor de risc genetic bazat pe literatură și evenimente cardiovasculare la femei, *JAMA* 303(7):631-637, 2010.
106. Elashoff MR, Wingrove JA, Beineke P, și colab.: Dezvoltarea unui algoritm de exprimare a genelor pe bază de sânge pentru evaluarea bolii coronariene obstructive la pacienții non-diabetici, *BMC Med Genom* 4:26, 2011.
107. Rosenberg S, Ellashoff MR, Beineke P, și colab.: Validarea multicentrică a acurateții diagnostice a unui test de exprimare a genelor pe bază de sânge pentru evaluarea bolii coronariene obstructive la pacienții nondiabetici, *Ann Intern Med* 153(7):425-434, 2010.
108. Thomas GS, Voros S, McPherson JA și colab.: Un test de expresie genetică pe bază de sânge pentru boala coronariană obstructivă testat la pacienții simptomatici nediabetici trimiși pentru imagistica de perfuzie miocardică studiul COMPASS, *Circ Cardiovasc Genet* 6(2):154-162, 2013.
109. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP și colab.: Estimarea riscului de zece ani de boli cardiovasculare fatale în Europa: proiectul SCORE, *Eur Heart J* 24(11):987-1003, 2003.
110. Ridker PM, Cook NR: Statine: noi linii directoare americane pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, *Lancet* 382(9907):1762-1765, 2013.
111. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ și colab.: O analiză a calibrării și a discriminării între scorurile multiple de risc cardiovascular într-o cohortă multiethnică modernă, *Ann Intern Med* 162(4):266-275, 2015.
112. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *J Am Coll Cardiol* 60(24):e44-e164, 2012.
113. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab.: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/ IM fără elevație ST: o metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice, *JAMA* 284(7):835-842, 2000.
114. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH și colab.: Un model de predicție validat pentru toate formele de sindrom coronarian acut: estimarea riscului de deces după externare la 6 luni într-un registru internațional, *JAMA* 291(22):2727-2733, 2004.
115. Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G și colab.: Predicția libertății de evenimente clinice în sindroamele coronariene acute fără elevație ST: Registrul global al evenimentelor coronariene acute, *Heart* 95(11):888-894, 2009.
116. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, și colab.: Dezvoltarea și validarea unei reguli de predicție pentru beneficiul și prejudiciul terapiei antiplachetare duble peste 1 an după intervenția coronariană percutanată, *JAMA* 315(16):1735-1749, 2016.
117. Wilson PW, D'Agostino Sr R, Bhatt DL și colab.: Un model internațional pentru a prezice boala cardiovasculară recurentă, *Am J Med* 125(7):695-703, 2012.
118. Dorresteyn JA, Visseren FL, Wassink AM, et al.: Dezvoltarea și validarea unei reguli de predicție pentru evenimente vasculare recurente pe baza unui studiu de cohortă de pacienți cu boală arterială: scorul de risc SMART, *Heart* 99(12):866-872, 2013.

Perspectiva globală a bolii cardiace ischemice



Matthew Lawlor, Bernard Gersh, Lionel Opie și Thomas A. Gaziano

INTRODUCTION, 16
Epidemiologic Trends, 16
Burden of Disease, 16
Disease Burden by Region, 18

Factori de risc, 24
Management pe regiune, 26
Politici și intervenții comunitare, 29

CONCLUSIONS, 31
REFERENCES, 31

INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare (BCV) și în special boala cardiacă ischemică (IHD) au fost mult timp principala cauză de deces în țările cu venituri mari (HIC); într-adevăr, „boala inimii”, în toate manifestările sale, a fost în fruntea listei cauzelor de deces din Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din 1921. ¹ Boala coronariană reprezintă cea mai mare parte a acestei sarcini de boală.

Odată cu progresul dezvoltării globale, povara BCV a fost suportată din ce în ce mai mult de țările cu venituri mici și medii (LMIC), până la 80% din decesele cauzate de BCV la nivel mondial survin în LMIC. ² Povara în schimbare a BCV, întâlnită pentru prima dată în HIC și care afectează din ce în ce mai mult lumea în curs de dezvoltare, este rezultatul tranziției epidemiologice și reprezintă contribuția salubrității, sănătății publice, industrializării, urbanizării și progreselor economice, ducând la o reducere a poverii bolilor infecțioase, pe de o parte, și la o creștere a factorilor de risc de BCV, pe de altă parte.

Tendențe epidemiologice

Tranziția epidemiologică constă din patru etape de bază (Fig. 2.1): pestilență și foamete, pandemii în retragere, boli degenerative și provocate de om și boli degenerative întârziate. ³ Tendința actuală a poverii BCV este determinată de tranziția LMIC-urilor la etapa 3 a acestei tranziții, și anume faza de boli degenerative și provocate de om. ⁴⁻⁵ În această etapă, îmbunătățirea circumstanțelor economice, precum și creșterea urbanizării cu stresul socio-psihiologic asociat, are ca rezultat modificarea tiparelor alimentare, scăderea nivelului de activitate și o creștere a comportamentelor asociate cu BCV, inclusiv fumatul. Aceste modificări duc la o creștere a aterosclerozei și BCV rezultată; între 35% și 65% din toate decesele în această etapă sunt atribuibile BCV, cu IHD cauza predominantă. Majoritatea deceselor cauzate de BCV în această etapă sunt observate în rândul indivizilor cu un statut socioeconomic superior, deoarece sunt primii care beneficiază de aceste îmbunătățiri în circumstanțe. ⁴

Țările cu venituri mari ocupă în prezent a patra etapă a tranziției: bolile degenerative întârziate. În această etapă, măsurile de prevenire primară și secundară, precum și noile abordări terapeutice, duc la scăderi semnificative ale ratelor de mortalitate ajustate în funcție de vârstă. BCV încă reprezintă între 40% și 50% din toate decesele în această etapă, deși afectează în mare măsură persoanele în vârstă. Important; sarcina BCV prematură în HIC se transferă la niveluri inferioare de statut socioeconomic, deoarece cei cu statut superior sunt primii care

beneficiază de îmbunătățiri ale măsurilor menționate anterior. ^{3,4}

Important este că există tot mai multe dovezi ale unei posibile etape a cincea: vârsta obezității și a inactivității. În unele HIC, scăderile ratelor de mortalitate prin BCV ajustate în funcție de vârstă s-au stabilizat, cu îmbunătățiri ale ratelor de fumat și ale hipertensiunii arteriale și cu rate în creștere ale obezității și a consecințelor asociate acesteia, inclusiv diabet și dislipidemie. Deși tendințele sunt pentru scăderi continue ale mortalității ajustate în funcție de vârstă, unele creșteri ale factorilor de risc deosebit de evidente la copii au potențialul de a inversa câștigurile în mortalitatea prin BCV ajustată în funcție de vârstă în următorii ani. ^{3,4}

Povara bolii

Odată cu progresul global prin tranziția epidemiologică, factorii principali ai mortalității globale s-au mutat de la malnutriție, boli infecțioase și mortalitate infantilă și infantilă la boli mai cronice, netransmisibile. În cel mai recent studiu al Poverii globale a bolii (GBD) din 2010, bolile netransmisibile au reprezentat 65,5% din toate decesele la nivel mondial și aproximativ 43% din anii de viață pierduți (YLL), o măsură a cantității de viață pierdute din cauza mortalității premature. Principala dintre această clasă avansată de boli este BCV, iar în această categorie, IHD, ca principală cauză a mortalității la nivel mondial. Într-adevăr, IHD a rămas principala cauză de mortalitate la nivel mondial între 1990 și 2010, iar în 2010 a depășit infecțiile tractului respirator inferior ca cauză de top atât a YLL, cât și a anilor de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY). ^{2,6} În 2010, IHD a fost cauza a 13,3% din toate decesele la nivel global. ⁶

IHD se manifestă în trei manifestări clinice: angină cronică stabilă, insuficiență cardiacă ischemică și infarct miocardic acut (IMA). În timp ce YLL secundară IMA reprezintă cea mai mare parte a DALY pierdute din cauza IHD (94% la bărbați, 92% la femei) ⁷ (Fig. 2.2), IHD determină un număr tot mai mare de ani trăiți cu dizabilități (YLDs) ca urmare a anginei cronice stabile, cardiomiopatiei ischemice și IMA nonfatal. Cea mai mare proporție de YLD din cauza IHD este secundară anginei cronice stabile, care în 2010 era predominantă la 20,3 la 100.000 de bărbați și 15,9 la 100.000 de femei. Insuficiența cardiacă ischemică, un rezultat din ce în ce mai important în IHD cronică, a fost predominant la 2,7 bărbați și 1,9 femei la 100.000. Invaliditatea datorată IAM nefatal, constând în perioada de până la 28 de zile post-IMA, a fost responsabilă pentru o mică parte a YLD-urilor datorate IHD (Fig. 2.3).

Important este că tranziția epidemiologică stă la baza tendințelor de incidență și prevalență a IHD și

Descriere	Proporția din așteptarea	moartea pe viață datorată la BCV (%)	Forma dominantă a morții CVD
Etapă 1 Ciurma și foametea			
<ul style="list-style-type: none"> Malnutriție Boli infecțioase 	35 ani (RHD)	<10	Infecțioase Nutrițional
Etapă 2 Retragerea pandemiilor			
<ul style="list-style-type: none"> Nutriție îmbunătățită și sănătatea publică Boală cronică Hipertensiune arterială 	50 de ani	10-35	Infecțioase (RHD) AVC-hemoragic
Etapă 3 Boli degenerative și provocate de om			
<ul style="list-style-type: none"> t aportul de grăsimi și calorii Consumul de tutun Decese prin boli cronice > infecții, malnutriție 	>60 de ani	35-65	IHD* Accident vascular cerebral ----- hemoragic ----- Ischemic
Etapă 4 Boli degenerative întârziate			
<ul style="list-style-type: none"> Cauze principale de mortalitatea CV și decese prin cancer Prevenirea și debutul întârzierilor Tx Decesul CV ajustat în funcție de vârstă a scăzut 	peste 70 de ani	40-50	<ul style="list-style-type: none"> IHD** AVC-ischemic CHF
<p>* Mai mare în grupurile socio-economice înalte</p> <p>** Pacient mai tânăr – statut socio-economic mai scăzut</p> <p>Vârșnici – statut socio-economic mai înalt</p>			

SMOCHIN. 2.1 Etapele tranziției epidemiologice. BCV, boli cardiovasculare; CHF, insuficiența cardiacă congestivă; IHD, cardiopatie ischemică; RHD, boală cardiacă reumatică; Tx, terapie.

povara sa crescândă de boli la nivel mondial. La nivel global, numărul deceselor din cauza IHD a crescut de la 5,2 milioane la 7 milioane din 1990 până în 2010, deși în aceeași perioadă de timp ratele de deces ajustate în funcție de vârstă au scăzut de la 131,3 la 105,7 la 100.000, o îmbunătățire de aproape 20%.² În mod similar, YLD secundare tuturor sechelelor cronice ale IHD au crescut din 1990 până în 2010: angina pectorală cronică de la 5 milioane la 7,2 milioane (creștere cu 44%), cardiomiopatie ischemică de la 890.000 la 1,5 milioane (creștere cu 70%) și IMA nonfatal de la 294,2000000000000 (creștere la 294,200%).⁷ Ca și în cazul mortalității secundare IMA fatal, prevalența standardizată în funcție de vârstă a anginei pectorale cronice stabile și a IMA nefatal a scăzut din 1990 până în 2010, deși a existat o ușoară creștere a prevalenței standardizate pe vârstă a miopatiei cardio ischemice. În ciuda îmbunătățirii aproape universale a incidenței standardizate în funcție de vârstă și a prevalenței IHD, povara globală absolută a IHD măsurată în DALY a crescut cu 29% din 1990 până în 2010. Această creștere a fost determinată în principal de îmbătrânirea populației mondiale și de creșterea dimensiunii populației, responsabilă pentru 32,4% și, respectiv, 22,1% din DALY. Aceste modificări au fost atenuate de o scădere generală de 25,3% a ratei IHD DALY ajustată în funcție de vârstă. În special, în LMIC, creșterea DALY IHD a fost determinată în primul rând de creșterea dimensiunii populației, în timp ce în HIC, creșterea s-a datorat în mare parte creșterii vârstei populației.⁷

Datele privind IAM incident și IHD prevalentă sunt bine documentate ; cu toate acestea, există un corp semnificativ de

dovezi care sugerează că ateroscleroza coronariană, etiologia IHD, are o fază preclinică de lungă durată detectabilă.⁸ Debutul biologic al bolii are loc cu mult înainte de manifestarea - simptomelor, rezultând o stare de boală asimptomatică de lungă durată. Eforturile de a caracteriza pacienții ca fiind cu risc scăzut, intermediar și ridicat pentru dezvoltarea IHD au fost stabilite prin utilizarea scorurilor de risc. Cu toate acestea, diagnosticul înainte de debutul clinic al bolii este în mare măsură prohibitiv datorită naturii invazive a standardului de aur pentru diagnosticul IHD, angiografia coronariană. Progresele tehnice recente au dus la introducerea angiografiei coronare computerizate (CT) pentru a evalua calcificarea și stenoza arterei coronare. Modalitatea sa dovedit a fi foarte sensibilă și specifică pentru detectarea stenozei mai mari de 50% față de angiografia coronariană.⁹ În mai multe studii la scară largă, screening-ul CT al pacienților de vârstă mijlocie între 45 și 74 de ani, fără antecedente de IHD, a fost revelator pentru orice grad de calcificare a arterei coronare la jumătate până la două treimi dintre persoanele examinate.¹⁰⁻¹¹ Aceste cifre pot reflecta doar IHD asimptomatice în HIC, deși odată cu progresul continuu a LMIC-urilor prin tranziția epidemiologică, acest lucru poate fi în curând reprezentativ - pentru segmente mai mari ale populației globale. Într-adevăr, într-un studiu post-mortem al aterosclerozei arterelor coronare în

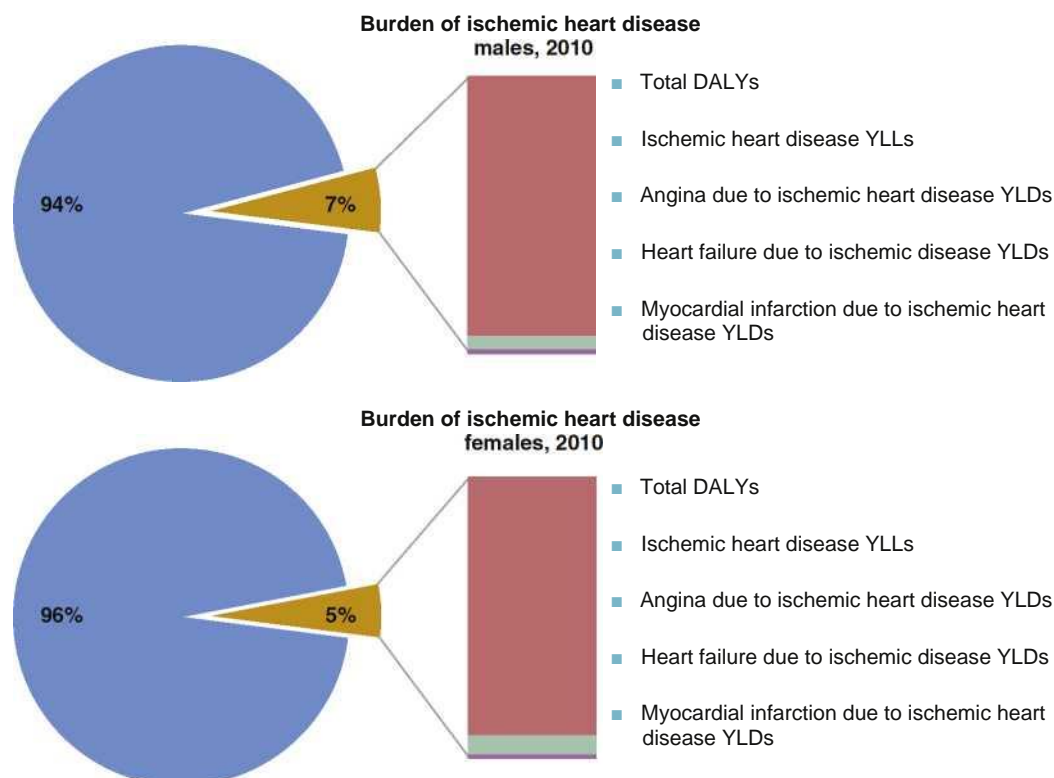


FIG. 2.2 Disability-adjusted life years (DALYs) secondary to ischemic heart disease. YLL, Years of life lost; YLD, years lived with disability. (From Moran AE, ForouzanfarMH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-1501.)

nordul Indiei, stenoza a fost constatată în aproximativ 30% din cazuri (vârsta medie 35 de ani); dintre acestea, aproximativ două treimi din cazuri au fost neobstructive, cu o îngustare de mai puțin de 50% a lumenului coronarian.¹² Aceste rezultate sunt în concordanță cu sarcina în creștere a bolii a IHD în LMIC.

Povara de boală pe regiune

Odată cu progresul societăților prin tranziția epidemiologică, proporții mai mari de morbiditate și mortalitate IHD sunt suportate de LMIC, așa cum sa discutat anterior. În această secțiune, vom detalia incidența, prevalența și tendințele IHD în regiuni distincte, așa cum sunt definite de studiul GBD^{2, 6, 7, 13}.¹⁴ Fig. 2.4 și 2.5 descriu variația regională a YLD și, respectiv, DALY totale pierdute pentru IHD. Figurile 2.6 și 2.7 afișează grafic tendințele temporale ale DALY pentru IHD și proporția DALY determinate de YLD în funcție de regiunea GBD, respectiv. Datele din această secțiune despre indicii sociali și demografici din aceste regiuni sunt obținuți de Indicatorii de dezvoltare mondială ai Băncii Mondiale.

Țări cu venituri mari

Indici sociali și demografici

Peste 1 miliard de oameni trăiesc în HIC, așa cum este definit de GBD, inclusiv regiunile din sudul Americii Latine, Europa de Vest, America de Nord cu venituri mari, Australasia și Asia Pacific cu venituri mari. Dintre aceste țări, cea mai mare este Statele Unite, cu aproximativ 318 milioane de locuitori. Oamenii din aceste țări se bucură de speranțe de viață relativ lungi, bărbații născuți în această regiune în 2013 fiind așteptați să trăiască aproximativ 80 de ani, iar femeile 83 de ani. Procentul mediu al populației de peste 65 de ani din aceste țări este de 17%, deși există o gamă semnificativă, de la 10% în sudul Americii Latine la mai mult de 18% în Europa de Vest. În special, mai mult de 25% din populația Japoniei are peste 65 de ani. Venitul național brut (VNB) mediu pe cap de locuitor și cheltuielile cu sănătatea pe cap de locuitor în această regiune sunt de 46.550 USD și, respectiv, 3965 USD. Cheltuielile publice medii pentru

cheltuielile de sănătate ca procent din cheltuielile totale sunt de aproximativ 75%.

Povara bolii și tendințe

Există o mare eterogenitate în epidemiologia IHD în această regiune. HIC ca grup s-au bucurat de cel mai mic număr de DALY pierdute din cauza IHD pe populație în 2010, de la un nivel scăzut de 654 la 100.000 de persoane în Asia Pacific cu venituri mari, la 1636 în America de Nord cu venituri mari. Ca pondere din morbiditatea și mortalitatea totală, IHD a fost responsabilă pentru 4,7% din DALY din această regiune în 2010. Prin comparație, acest număr a fost de 7,88% în 1990. Asia-Pacific cu venituri mari deține din nou cel mai mic procent din DALY atribuite IHD, cu 2,7%, comparativ cu America de Nord cu venituri mari. Este de remarcat faptul că regiunea cu venituri mari Asia Pacific suportă o sarcină aberant de mare a accidentelor vasculare cerebrale, accidentul vascular cerebral ischemic conducând aproape jumătate din povara BCV în această regiune. Acest lucru este comparat cu un raport global mai mare de 2:1 în favoarea IHD față de accident vascular cerebral în mortalitatea prin BCV.

După cum s-a menționat anterior, factorul principal al DALY pierdute secundar IHD este YLL din cauza IMA. Din cele peste 21 de milioane de DALY pierdute din cauza IHD în HIC în 2010, puțin peste 10% s-au datorat morbidității asociate cu IHD, inclusiv IMA nonfatal, angina pectorală și cardiomiopatia ischemică. În 1990, acest număr era mai mic de 7%, ceea ce contravine schimbării

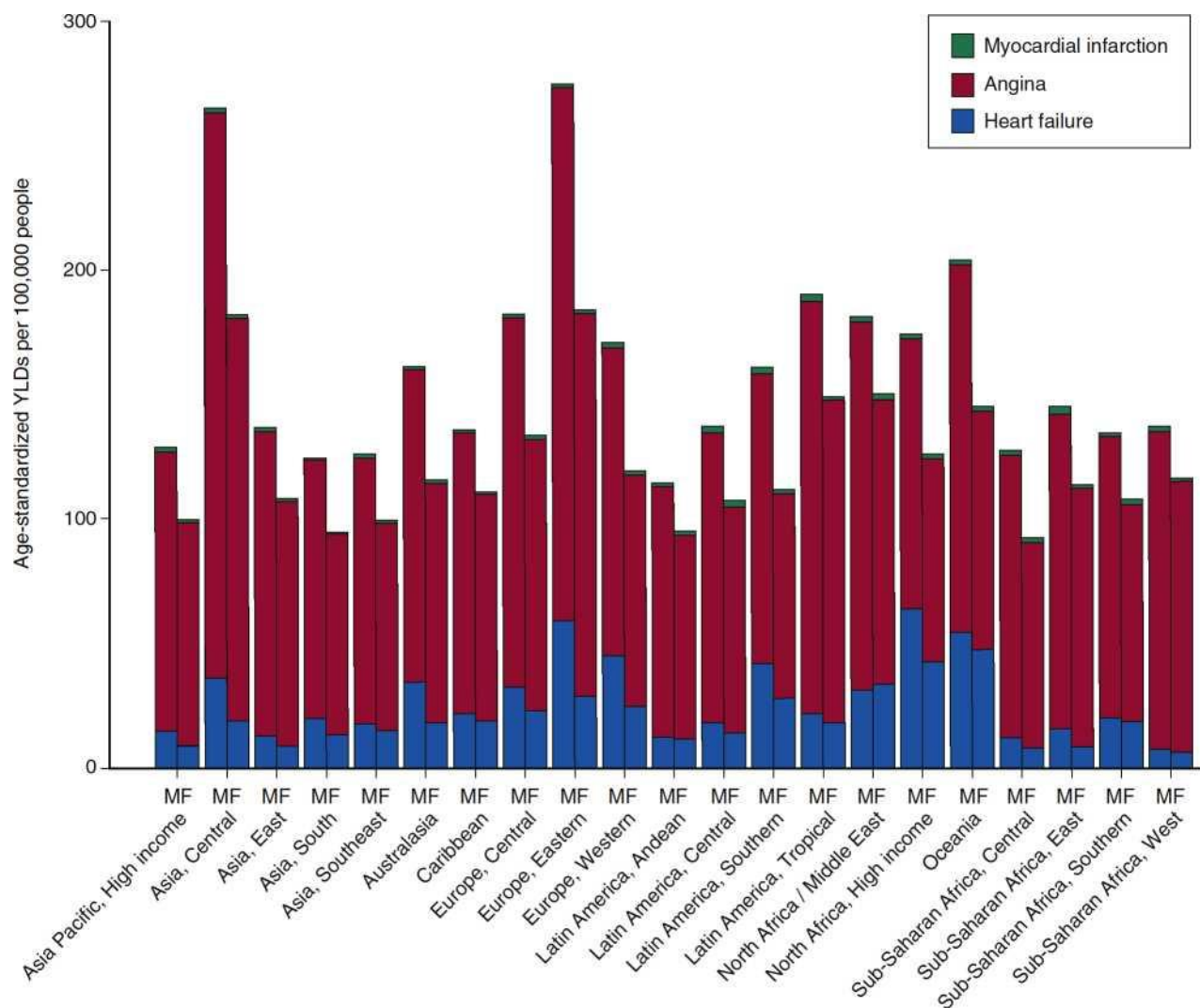


FIG. 2.3 Cause-specific years lived with disability (YLDs) secondary to chronic ischemic heart disease. (From Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of Ischemic heart disease In 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-1501.)

Povara IHD de la evenimente acute la o afecțiune cronică. YLD-urile din regiunea Asia Pacific cu venituri mari au generat mai mult de 15% din DALY în 2010, comparativ cu mai puțin de 9% în America de Nord și sudul Americii Latine cu venituri mari. Vârsta medie de debut a anginei a crescut de la 60,2 la 62,2 din 1990 până în 2010, iar durată medie de 14 ani nu s-a schimbat în deceniile intermediare. Vârsta medie a primului IAM a crescut de la 69,9 la 71,4.

Odată cu avansarea prin etapele de tranziție epidemiologică, o mare parte din îmbunătățirea morbidității și mortalității IHD poate fi atribuită unor măsuri preventive și terapeutice mai bune care au ca rezultat scăderea incidenței și prevalenței IHD standardizate în funcție de vârstă. Ratele de incidență standardizate în funcție de vârstă ale IMA au scăzut de la 245 la 173 de bărbați la 100.000 și de la 119 la 85 de femei la 100.000 din 1990 până în 2010. Ratele de incidență a anginei pectorale au scăzut în mod similar de la 24 la 18 la bărbați și de la 1000 la 13 la femei la 100.000. În mod remarcabil, totuși, ratele de prevalență ale cardiomiopatiei ischemice au crescut în același interval de timp, deși ca rezultat mai puțin frecvent decât IMA sau angina pectorală: 3,2 până la 3,7 bărbați și 2 până la 2,3 femei la 1000 de persoane.

În ciuda îmbunătățirii ratelor standardizate de vârstă ale morbidității și mortalității secundare IHD descrise, povara globală a IHD continuă să crească. Excepția de la acest fenomen este în HIC, unde nu numai ratele ajustate în funcție de vârstă ale IHD, ci și DALY absolute IHD au scăzut din 1990 până în 2010

în trei – Europa de Vest, America de Nord cu venituri mari și Australasia – din cinci regiuni din acest grup, povara totală rămânând relativ stabilă în Asia de Sud și Pacificul de Sud. Povara totală a DALY din cauza IHD a scăzut cu mai mult de 30% în Europa de Vest, 28% în Australasia și 17% în America de Nord cu venituri mari, datorită îmbunătățirilor mari ale incidenței ajustate în funcție de vârstă; în Australasia, rata de incidență a IHD ajustată în funcție de vârstă sa redus aproape la jumătate în 20 de ani. În plus, Asia Pacific cu venituri mari a înregistrat reduceri dramatice ale ratelor de incidență ajustate în funcție de vârstă – o scădere cu aproximativ 75%. Cu toate acestea, povara totală a DALY IHD a crescut cu 10% din cauza unei creșteri puternice a îmbătrânirii populației.

Indici sociali Europa de Est/Asia Centrală

Există 400 de milioane de locuitori din regiunile Europei Centrale și de Est și din Asia Centrală. Populația este împărțită egal între aceste trei regiuni, Rusia fiind

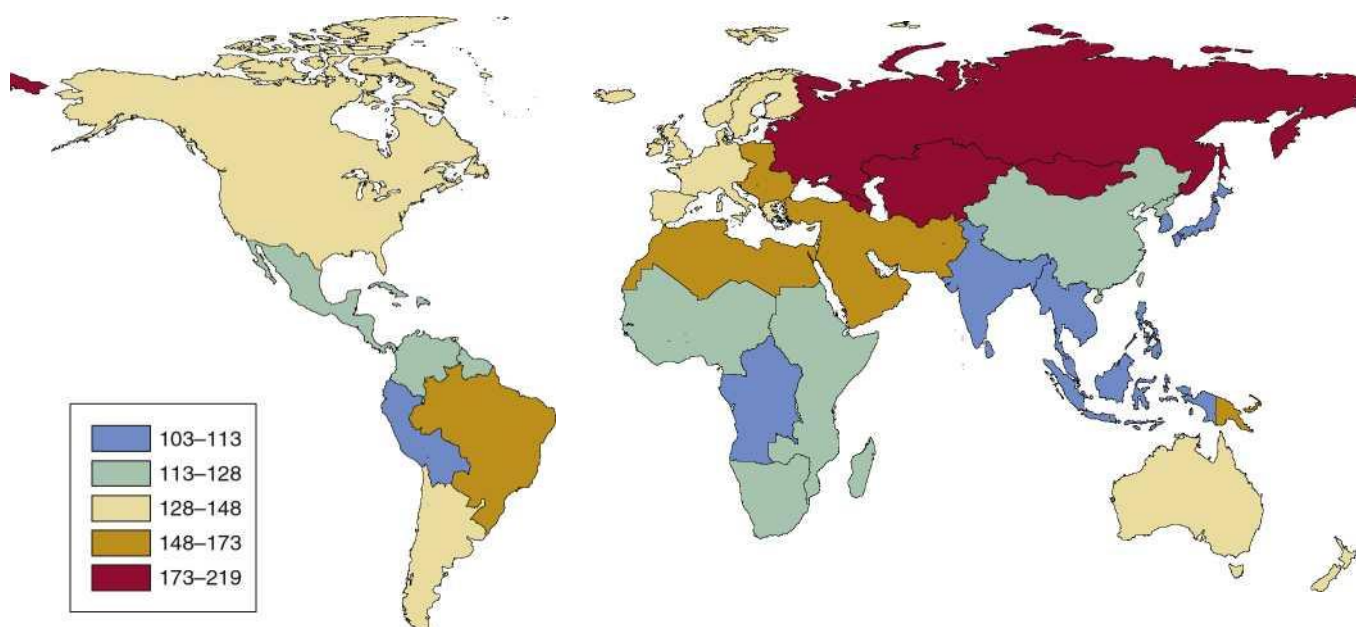


FIG. 2.4 Years lived with disability secondary to chronic ischemic heart disease per 100,000 population by region. (From Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-1501.)

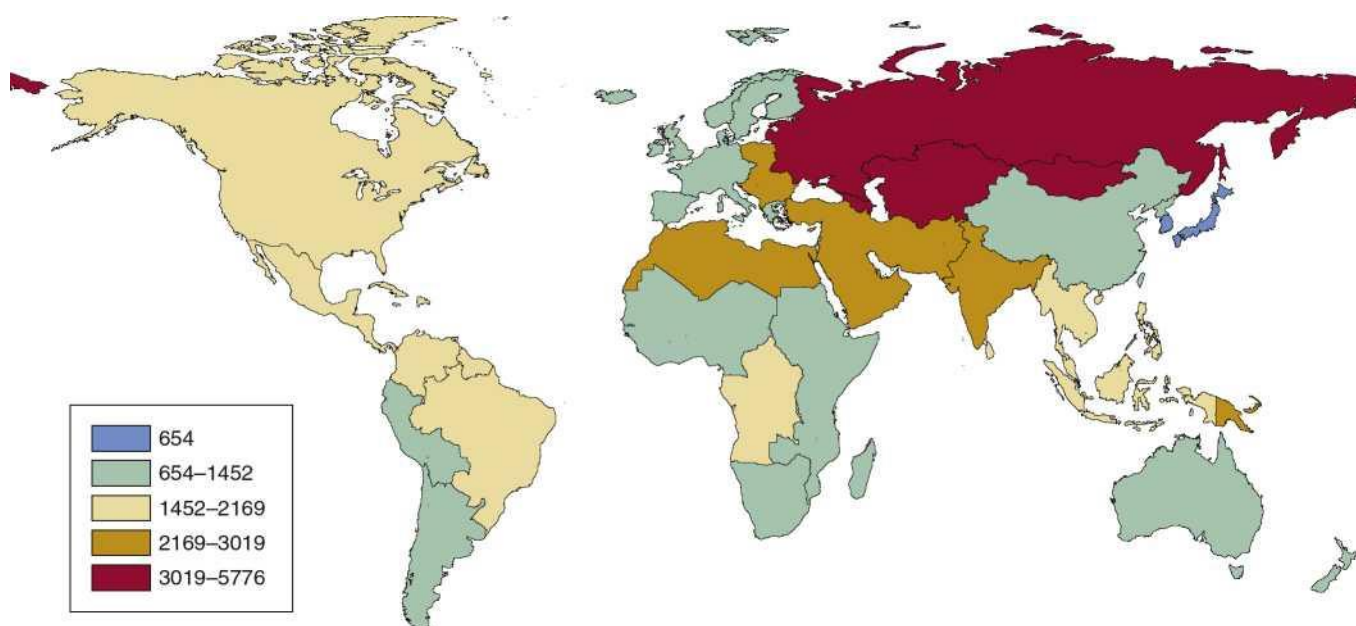


FIG. 2.5 Disability-adjusted life years secondary to chronic ischemic heart disease per 100,000 population by region. (From Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-1501.)

cea mai mare națiune individuală după populație, cu 140 de milioane de oameni. Această regiune are un procent mediu mare din populația de peste 65 de ani la aproximativ 14%; cu toate acestea, acest număr maschează diferențe mari în componența populației între regiuni. În timp ce Europa de Est și Centrală au mai mult de 15% și, respectiv, 16% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani, acest număr este de doar 4,6% în Asia Centrală. Speranța medie de viață în regiune este de aproximativ 71 de ani la bărbați și de 78 de ani la femei, deși bărbații din Asia Centrală și Europa de Est au speranțe de viață de 66 de ani și, respectiv, 67 de ani. VNB mediu pe cap de locuitor este de 7590 USD, variind de la 13220 USD în Europa de Est la 4020 USD în Asia Centrală. Cheltuielile medii pentru sănătate în regiune sunt de 462 USD, ceea ce reprezintă 6,5% din produsul intern brut (PIB). Cheltuielile publice reprezintă 60% din totalul cheltuielilor cu sănătatea din regiune.

Povara bolii și tendințe

Regiunea Europa de Est/Asia Centrală deține cea mai mare povară de DALY secundare IHD la nivel global. DALY ajustate în funcție de vârstă la 100.000 de persoane au fost de 4614 în 2010, o cifră care nu a cunoscut prea multe schimbări în două decenii (4741 la 100.000 de persoane în 1990). Majoritatea bolilor din această regiune sunt cauzate de Europa de Est și Asia Centrală, ambele au înregistrat creșteri ale ratelor IHD DALY din 1990 până în 2010 și în prezent ocupă locul întâi și al doilea în ratele IHD DALY pe regiune la 5776 și, respectiv, 5459 IHD DALY la 100.000. Aceste cifre reprezintă 12,8% și 15,3% din totalul DALY în

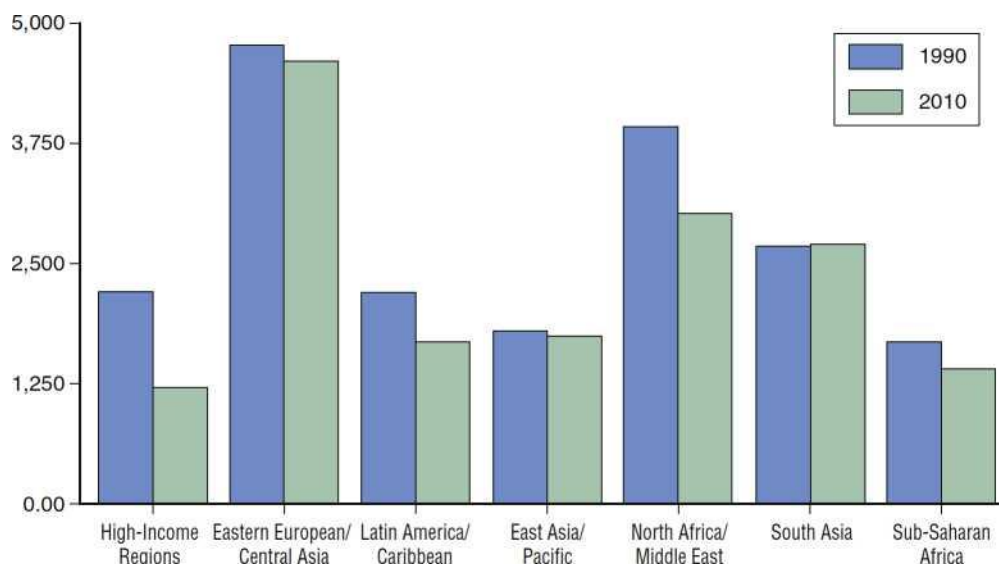


FIG. 2.6 Ischemic heart disease disability-adjusted life years per 100,000 persons.

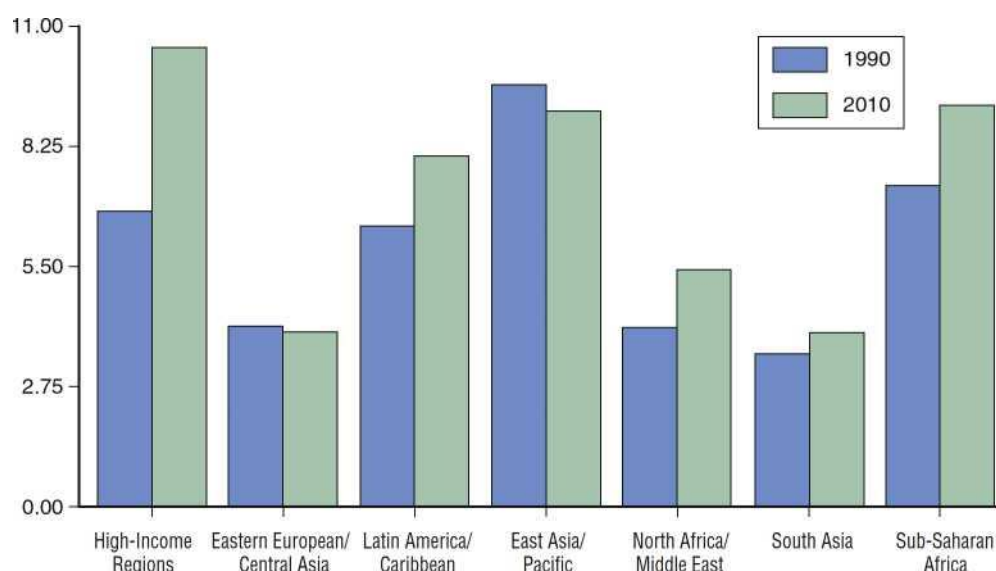


FIG. 2.7 Percent ischemic heart disease disability-adjusted life years secondary to years lived with disability.

aceste regiuni. Într-adevăr, acestea sunt singurele două regiuni la nivel global în care rata de creștere a YLL a depășit creșterile YLD-urilor, deoarece acestea contribuie la totalul DALY IHD. YLD secundare IHD reprezintă 3,65% în Europa de Est și 4,08% în Asia Centrală. Europa Centrală, prin contrast, a înregistrat nu numai o îmbunătățire a ratei ajustate în funcție de vârstă a DALY IHD la 100.000 de persoane de la 3936 la 2608, ci și o scădere a poverii totale a DALY IHD din 1990 până în 2010, singura regiune non-HIC care a câștigat o astfel de distincție. DALY IHD reprezintă mai puțin de 8% din totalul DALY din această regiune, iar o proporție tot mai mare de DALY se datorează YLD-urilor, de la 4,11% în 1990 la 5,54% în 2010.

Vârsta medie de debut a anginei în această regiune este de 60 de ani, variind de la 56 de ani în Asia Centrală până la 62,3 ani în Europa Centrală. Incidența anginei pectorale a rămas stabilă în întreaga regiune, la 30,5 și, respectiv, 22 la 100.000 de bărbați și femei, în 2010. Vârsta medie a incidentului IAM este de 69,5, distribuită de la tineri (66,6) în Asia Centrală, până la bătrâni (71,9) în Europa Centrală. Incidența IMA a scăzut pentru întreaga regiune din 1990 până în 2010, atât la bărbați, cât și la femei, de la 343 la 338 și de la 186 la 175 la 100.000 de persoane, deși a crescut pentru bărbați atât în Europa de Est și Asia Centrală, cât și pentru femeile din Europa de Est; aceste tendințe au fost compensate de o îmbunătățire mai mare a incidenței IMA

în Europa Centrală. Prevalența cardiomiopatiei ischemice a crescut atât la bărbați, cât și la femei în toate regiunile și este în medie de 4 la 1000 de persoane la bărbați (5,5 în Europa de Est, 3,0 în Europa Centrală) și de 2 la 1000 de persoane la femei.

Câștigurile observate în Europa Centrală au fost obținute printr-o scădere a ratelor ajustate în funcție de vârstă ale DALY pentru IHD de peste 40%, rezultând o îmbunătățire reală cu 12% a DALY pentru IHD din 1990 până în 2010. În schimb, ratele ajustate în funcție de vârstă în Asia Centrală au rămas constante și au crescut în Europa de Est cu mai mult de 15%. Creșterile sarcinii reale IHD în aceste două regiuni totalizează mai mult de 37% și 31%, respectiv. Creșterea populației și îmbătrânirea populației s-au combinat pentru a duce la creșterea DALY reale pentru IHD în Asia Centrală, în timp ce creșterea menționată mai sus a ratelor de îmbolnăvire ajustate în funcție de vârstă și a îmbătrânirii populației a determinat creșterea în Europa de Est; în special, această regiune

a înregistrat o scădere netă a populației cu mai mult de 6% din 1990 până în 2010. Europa Centrală, de asemenea, a înregistrat o scădere net negativă a populației totale, îmbătrânirea populației compensând unele dintre câștigurile înregistrate în ratele de mortalitate ajustate în funcție de vârstă.

America Latină/Caraibe

Indici sociali

Există peste 550 de milioane de oameni care trăiesc în regiunea America Latină/Caraibe, care include regiunile Caraibe, centrale, tropicale și andine din America Latină. Speranța medie de viață în regiune este de 70 la bărbați și 77 la femei, iar 6,8% din populație are peste 65 de ani. VNB-ul mediu în regiune este de 6770 USD, iar cheltuielile medii pentru sănătate pe cap de locuitor sunt de 431 USD anual; aceasta variază de la 76 USD în Haiti la peste 1000 USD în Brazilia, Costa Rica, Bahamas și Barbados. Cheltuielile cu sănătatea reprezintă 6,5% din PIB, iar 57% din această cifră provine din cheltuielile publice.

Povara bolii și tendințe

Gruparea America Latină/Caraibe are o rată relativ scăzută de DALY IHD ca regiune, variind de la 1144 în America Latină andină până la 2169 în Caraibe. A existat o îmbunătățire a DALY standardizate pe vârstă pentru IHD în ansamblu de-a lungul a două decenii, de la 2216 în 1990 la 1699 la 100.000 de persoane în 2010, reprezentând 5,25% din totalul DALY pierdute în regiune. Procentul pe care DALY pentru IHD contribuie la totalul DALY a rămas stabil în această perioadă de timp; oricum acest lucru maschează schimbările în proporțiile bolii în subregiuni. America Latină Centrală și Andină au înregistrat creșteri relative ale proporției DALY pierdute secundar din cauza IHD, de la 6,1% la 6,7% și, respectiv, 3,5% la 4,2%, din 1990 până în 2010. În contrast, Caraibe a înregistrat o scădere dramatică a procentului de DALY atribuibile la IHD, de la 56,3%; deși această regiune a înregistrat o îmbunătățire a ratelor ajustate în funcție de vârstă ale DALY IHD per populație, acest lucru reflectă probabil creșterea mare a DALY pierdute secundar dezastrului natural în contextul cutremurului din Haiti din 2010. Pe lângă îmbunătățirea generală a ratelor DALY de IHD ajustate în funcție de vârstă, o proporție tot mai mare de DALY din această regiune este determinată de YLD, de la 6,5% la 8,1% între 1990 și 2010. Acest procent este cel mai mare în America Latină tropicală, cu 9,3% și cel mai scăzut în Caraibe, cu 5,6%.

Vârsta medie la debutul anginei în această regiune este de 57 de ani, iar durata medie este de 16 ani. Vârsta medie la incidentul IMA este de 67 de ani. A existat o rată de incidență a anginei pectorale stabilă până la o scădere ușoară, de la 20,9 la 19,2 la 100.000 la bărbați și de la 17 la 15,3 la femei din 1990 până în 2010. Rata de incidență a IMA a scăzut în mod similar, de la 219 la 191 la bărbați și peste 11.004 la femei în același timp. perioada. Ratele cardiomiopatiei ischemice au crescut în această regiune, așa cum au crescut la nivel global, de la 1,47 la 1,77 la 1000 la bărbați și de la 1,32 la 1,51 la 1000 la femei.

Regiunea în ansamblu a înregistrat o creștere a DALY absolute pierdute din cauza IHD, în principal din cauza creșterii creșterii populației și a îmbătrânirii populației. De exemplu, în ciuda unei îmbunătățiri cu peste 30% a ratei ajustate de vârstă a morbidității și mortalității IHD în America Latină Centrală, DALY reale IHD au crescut cu 62,2%, cu o schimbare de peste 50% din cauza îmbătrânirii populației și cu aproximativ 40% din cauza creșterii populației. Această poveste este similară în alte părți ale regiunii, cu excepția Caraibelor, care a înregistrat o creștere redusă a populației, cu 3,4% și, prin urmare, a avut cea mai mică creștere a ratelor reale de DALY pentru IHD, cu 22%.

Indici sociali din Asia de Est/Pacific

Peste 2 miliarde de oameni trăiesc în regiunile Asiei de Est, Asia

de Sud-Est și Oceania, inclusiv 1,36 miliarde doar în China. Speranța medie de viață la bărbați este de 67 de ani, iar la femei 73 de ani. Procentul mediu al populației de peste 65 de ani în întreaga regiune este de 5,18, dar este în special de 9,18 în China. VNB-ul mediu pe cap de locuitor este de 3460 USD, iar cheltuielile medii cu sănătatea pe cap de locuitor este de 123 USD. Cheltuielile cu sănătatea reprezintă o medie de 4,57% din PIB în regiune, din care 67% sunt cheltuieli publice.

Povara bolii și tendințe

Regiunea Asia de Est/Pacific, inclusiv China populată, are o rată combinată IHD DALY de 1759 la 100.000 de fii, care a fost stabilă în ultimele două decenii. Regiunea Asiei de Est, care include China, are o rată mai mică la 1242, în timp ce Oceania are cea mai mare rată din regiune, la 2324. DALY IHD reprezintă 5,2% din totalul DALY pierdut în superregiune, iar dintre ele, 9% se datorează YLD secundar IHD. În special, YLD din Asia de Est contribuie cu peste 10% la totalul IHD DALY și, în număr total, aproape 1,9 milioane YLD din cauza IHD; Asia de Sud și Europa de Vest contribuie, de asemenea, cu peste 1 milion de YLD la totalul global.

Vârsta medie la incidența anginei în regiunea Asia de Est/Pacific este de 55,3 ani, iar vârsta medie la incidentul IMA este de 63,7 ani. Oceania are un debut mai devreme al bolii decât alte regiuni din această grupă, cu debutul anginei la 52,6 și IMA incident la 60,7, comparativ cu 57,5 și, respectiv, 67,5 ani, în Asia de Est. Rata de incidență a anginei pectorale la 100.000 de persoane este de 19,4 la bărbați și 13,3 la femei, iar pentru IAM de 179,5 și, respectiv, 103,3 la 100.000 de bărbați și de sex feminin, ambele îmbunătățiri mici față de cele două decenii precedente. Oceania are aproape dublul ratei de incidente de IAM la bărbați și femei, comparativ cu Asia de Est: 212 față de 132 la 100.000 de bărbați și 130 față de 78 la 100.000 de femei. Prevalența cardiomiopatiei ischemice a crescut și în această regiune, de la 2,3 la 2,7 și, respectiv, de la 2,1 la 2,3 la 1000 de bărbați și, respectiv, femei. Din nou, Oceania are o sarcină semnificativ mai gravă a bolii pe populație decât alte regiuni din această grupare, cu 5,22 la 1000 de bărbați și 4,53 la 1000 de femei afectate de cardiomiopatie ischemică, comparativ cu 1,19 și, respectiv, 0,83 în Asia de Est.

Ca superregiune, Asia de Est/Pacific a înregistrat o creștere cu 70,9% a totalului DALY secundar IHD, care este a doua după superregiunea Asia de Sud. În ciuda creșterii în general a DALY-urilor reale ca superregiune, fiecare regiune a fost afectată de dinamici diferite pentru a ajunge la un punct similar. Asia de Est, inclusiv China, a înregistrat o creștere a DALY reale cu 75,5%, dintre care 47,1% pot fi atribuite îmbătrânirii populației și 11,4% unei creșteri a ratelor DALY ajustate în funcție de vârstă. Doar 17% din această creștere este rezultatul creșterii populației, care, împreună cu un efect mare din cauza îmbătrânirii, poate fi probabil legată de politica unui singur copil dusă în China în ultimele trei decenii. În schimb, Asia de Sud-Est, care a înregistrat o reducere a ratelor DALY ajustate în funcție de vârstă cu 16%, a înregistrat totuși o creștere reală a poverii bolii cu 61,5% din cauza îmbătrânirii (44,4%) și a creșterii populației (33,2%). Oceania a înregistrat, din păcate, o creștere cu 72,3% a sarcinii reale de îmbolnăvire din cauza creșterii populației (31,6%), a îmbătrânirii populației (29,9%) și a unei rate DALY ajustate în funcție de vârstă (10,9%).

Africa de Nord/Orientul Mijlociu

Indici sociali

483 de milioane de oameni trăiesc în regiunea Africa de Nord/Orientul Mijlociu. Speranța medie de viață în această regiune este de 72 la bărbați și 76 la femei, cu 3,7% din populație peste 65 de ani. VNB mediu pe cap de locuitor în regiune este de 6500 USD, iar cheltuielile pentru sănătate pe cap de locuitor sunt de 432 USD; ultima cifră variază de la 42 USD în Siria la 1507 USD în Kuwait. Cheltuielile cu sănătatea reprezintă o medie de 5,1% din PIB, din care 65% sunt cheltuieli publice.

Povara bolii și tendințe

Regiunea Africa de Nord/Orientul Mijlociu are o rată relativ ridicată de DALY pentru IHD la 3019 la 100.000 în 2010; cu toate acestea, aceasta sa îmbunătățit semnificativ de la aproximativ 4000 la 100.000 în 1990. O proporție mare din totalul DALY este atribuită IHD în această regiune, la 10,8%, și este în creștere (de la 9,7% în 1990). Dintre acestea, doar 5,5% pot fi atribuite YLD-urilor.

Vârsta medie la debutul anginei în această regiune este de 54,7 ani, iar a IAM de 63,8 ani. Atât angina pectorală, cât și incidența IAM la 100.000 de persoane s-au îmbunătățit din 1990 până în 2010: angina pectorală de la 25,3 la 23,2 la bărbați și 20,5 până la 18,0 la femei la 100.000, iar IAM de la 290 la 257,15 la bărbați la 257,2 la 172 la femei. Ratele de prevalență a miopatiei cardio ischemice au rămas stabile de-a lungul timpului, numărând 3 bărbați la 1000 și 3,2 femei la 1000 în 2010.

Regiunea Africa de Nord/Orientul Mijlociu a înregistrat o creștere reală a DALY IHD de 37,2% din 1990 până în 2010. În ciuda îmbunătățirii ratelor DALY ajustate în funcție de vârstă cu 47,2%, ratele reale au fost determinate de creșterea populației (45,4%) și de îmbătrânire (39%).

Indicii sociali din Asia de Sud

Aproximativ 1,7 miliarde de oameni locuiesc în Asia de Sud, dintre care 1,3 miliarde trăiesc în India. Speranța medie de viață în regiune este de 67 la bărbați și 69 la femei; aceasta variază de la 58 la 70 pentru bărbați și 61 la 72 pentru femei în Afganistan și, respectiv, Bangladesh. O medie de 4,9% din populație are peste 65 de ani. VNB-ul mediu pe cap de locuitor este de 1240 USD, iar cheltuielile medii de sănătate pe cap de locuitor însumează 47 USD. Cheltuielile cu sănătatea reprezintă 3,85% din PIB, din care 36% sunt cheltuieli publice.

Povara bolii și tendințe

Asia de Sud, inclusiv India, a înregistrat o creștere mică a DALY pentru IHD la 100.000, de la 2685 în 1990 la 2728 în 2010. În special, până în 2010, Asia de Sud IHD a contribuit cu peste 30 de milioane de DALY la totalul global, mai mult decât orice altă superregiune. În 2010, DALY pierdute în fața IHD au contribuit cu 6,46% din totalul DALY pierdute. Dintre acestea, doar 4% erau secundare YLD-urilor, în creștere de la 3,5% în 1990.

Vârsta la debutul anginei în Asia de Sud a fost de 54,7 ani în 2010, cu durată medie de 16 ani. Vârsta medie la debutul incidentului IMA a fost de 63,8. Angina pectorală incidentă a crescut la bărbați din 1990 până în 2010, de la 13,7 la 16,3 la 100.000, și a fost stabilă la femei, de la 12,3 la 12,5 la 100.000. Incidentul IMA a scăzut atât pentru bărbați, cât și pentru femei, de la 254 la 245 la bărbați și de la 169 la 155 la femei la 100.000. Ratele de cardiomiopatie ischemică au fost relativ scăzute atât la bărbați, cât și la femei, la 1,87 bărbați la 1000 și 1,32 femei la 1000 în 2010.

Din 1990 până în 2010, superregiunea Asia de Sud a înregistrat cea mai mare creștere a DALY reale pierdute din cauza IHD: 75,5%. Această schimbare a fost determinată în

primul rând de îmbătrânirea populației (47,1%), precum și de creșterea populației (17%) și de creșterea ratelor de îmbolnăvire ajustate în funcție de vârstă (11,4%).

Africa Subsahariană

Indici sociali

Aproximativ 1 miliard de oameni trăiesc în Africa subsahariană, dintre care marea majoritate se află în Africa subsahariană de est și de vest. Speranța medie de viață pentru bărbați este de 58 de ani, iar pentru femei este de 61 de ani, variind de la 54 la 60 de ani pentru bărbați și de la 58 la 64 de ani pentru femei. VNB mediu pe cap de locuitor este de 975 USD; în Africa subsahariană de est, unde locuiește o pluralitate (> 400 de milioane), acest număr este de 790 USD. Africa subsahariană de sud este relativ bogată prin comparație, cu VNB mediu de 4590 USD. Cheltuielile de sănătate pe cap de locuitor în regiune sunt de 54 USD, variind de la 48 USD și 49 USD în Africa subsahariană de vest și de est, respectiv, la 397 USD în Africa subsahariană de sud. Cheltuielile cu sănătatea reprezintă o medie de 5,4% din PIB în regiune, cheltuielile publice reprezentând 50% din aceste cheltuieli.

Povara bolii și tendințe

Cu excepția superregiunii cu venituri mari, Africa subsahariană a avut cea mai scăzută rată ajustată în funcție de vârstă a DALY IHD în 2010, la 1425 la 100.000 de persoane, în scădere de la 1693 în 1990. Această rată a reprezentat cea mai mică proporție de DALY IHD, contribuind la totalul DALY din orice regiune, 2%. În această regiune, au existat puține variații semnificative în această tendință. YLD-urile au reprezentat 9,26% din totalul DALY pentru IHD, de la 5,5% în Africa sub-sahariană centrală la 11% în Africa sub-sahariană de est.

Vârsta medie de debut a anginei pectorale în această grupă a fost de 52,75 ani, iar vârsta medie a incidentului IAM a fost de 61,4 ani. Acestea reprezintă cele mai tinere vârste medii de debut a bolii din orice superregiune. Din 1990 până în 2010, a existat o mică schimbare a incidenței anginei atât la bărbați, cât și la femei, la 19 la 100.000 de bărbați și 15 la 100.000 de femei în 2010. Au existat mici îmbunătățiri ale ratelor incidentelor de IAM atât la bărbați, cât și la femei în acest interval de timp, de la 18.904 la 100.000 de bărbați și la 142 la 100.000 de femei. Ratele IMA pentru gruparea ca întreg masca discrepanțe între regiuni: în timp ce ratele de incidență a IMA la bărbați s-au îmbunătățit sau au fost stabile în sudul (210 până la 174 la 100.000), estul (191 până la 173 la 100.000) și Africa sub-sahariană centrală (226 până la 223-223 la 100.000 de persoane) și Africa sub-sahariană centrală (226 la 223. creșterea incidenței IMA la bărbați în această linie de timp, de la 168 la 181 la 100.000. Ratele de prevalență a cardiomiopatiei ischemice pentru grupul în ansamblu au fost mai mici decât orice altă superregiune, la 1,31 la 1000 de bărbați și 0,98 la 1000 de femei.

Toate regiunile din superregiunea Africii Sub-Sahariene au înregistrat creșteri în sarcina lor IHD DALY din 1990 până în 2010, de la 20,8% în Africa sub-sahariană de sud la 58,8% în Africa sub-sahariană centrală. Toate aceste regiuni au înregistrat, în plus, îmbunătățiri ale ratelor DALY de IHD ajustate în funcție de vârstă, de la o îmbunătățire cu 57% în Africa sub-sahariană de sud la o îmbunătățire cu 10,5% în Africa sub-sahariană centrală. Factorul de compensare în toate cele patru regiuni din această grupare a fost creșterea populației, care a fost responsabilă pentru aproape întregul câștig al DALY IHD reale, cu excepția Africii Sub-Sahariene de Sud, pentru care îmbătrânirea populației a crescut povara reală a DALY IHD cu 42,5%. Îmbătrânirea populației a fost de fapt inversată în Africa Centrală Subsahariană, cu

o îmbunătățire cu 9% a DALY reale pentru IHD, datorită unei populații mai tinere în 2010 decât în 1990.

Factori de risc

Factorii de risc pentru IHD, inclusiv fumatul, hipertensiunea arterială și dislipidemia, au fost identificați pentru prima dată în studiile de cohortă pe populație, inclusiv Framingham Heart Study. În timp ce aceste studii au ajutat la determinarea etiologiei IHD, relația acestor factori de risc cu IHD a fost stabilită în populațiile cu descendență în mare parte europeană din HIC. Pentru a explora aplicabilitatea acestor descoperiri la alte grupuri etnice și alte setări, inclusiv LMICs, studiul INTERHEART a publicat date în 2004 privind factorii de risc asociați cu primul IAM în 52 de țări de pe fiecare continent locuit. Rezultatele acestui studiu caz-control au întărit importanța factorilor de risc tradiționali pentru IHD și MI în cadrul diviziunilor etnice și geografice.¹⁵ Folosind rezultatele acestui studiu, scorul INTERHEART a fost conceput, similar cu Framingham și alte studii, pentru a prezice incidentele BCV.

Într-un studiu de urmărire, cohorta Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) a investigat prevalența acestor factori de risc și relația lor cu incidentele BCV.¹⁶ În special, a existat o sarcină mai mare a factorilor de risc, determinată de scorul de risc INTERHEART în HIC, spre deosebire de LMIC (Fig. 2.8). În ciuda acestui fapt, a existat o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare majore, inclusiv decesul din cauza BCV, infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă, în țările cu venituri mici comparativ cu - venituri medii și cu venituri medii față de țările cu venituri mari. Aceste constatări probabil contrazice eforturi mai puternice de control al factorilor de risc, precum și gestionarea adecvată a incidentelor și bolilor cardiovasculare prevalente, în zonele urbane și cu venituri mari.

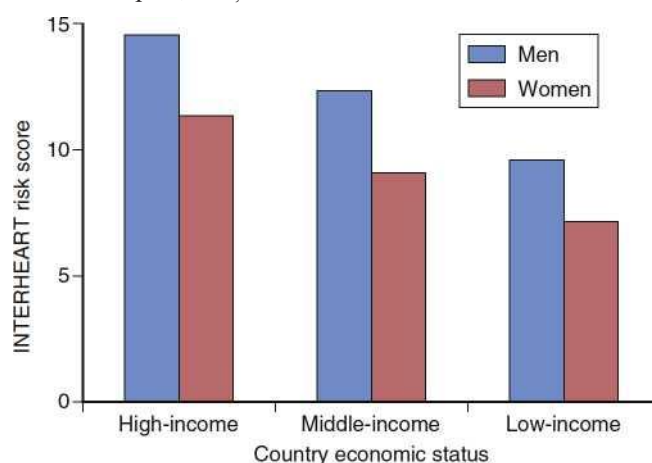
În continuare, vom explora prevalența globală a principalilor factori de risc pentru BCV, precum și dovezile pentru relația lor etiologică cu dezvoltarea BCV, inclusiv IHD. Riscul atribuit populației (PAR) pentru factorii de risc individuali pe regiuni geografice este rezumat în Tabelul 2.1.

Fumat

Fumatul este cel mai important factor de risc al stilului de viață asociat cu IHD și al doilea cel mai important factor de risc în IHD, precum și morbiditatea și mortalitatea generală, la nivel mondial; totalul DALY atribuite fumatului la nivel mondial a fost mai mare de 115 milioane la bărbați și aproximativ 41 de milioane la femei în 2010.² După cum sa raportat în studiul GBD, 31% din DALY pierdute secundar IHD pot fi atribuite fumatului¹⁷ (Tabelul 2.2). Într-adevăr, odds ratio (OR) pentru IMA la fumătorii actuali față de nefumători este de 2,95 și crește odată cu cantitatea de fumat; la persoanele care fumează mai mult de 40 de țigări pe zi (echivalentul a 2 pachete), OR pentru IMA este de 9,16.¹⁵

După cum sa menționat anterior, pe măsură ce povara morbidității și mortalității secundare IHD se schimbă de la HIC la LMIC, factorii de risc pentru boală continuă să se adună în HIC, cu excepția notabilă a fumatului. În timp ce consumul de tutun, și în special fumatul, este încă una dintre cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate în HIC, prevalența fumătorilor actuali este mai mare în LMIC decât HIC. Excepția de la această tendință este la femeile care fumează, deși sunt mai răspândite în HIC, ele reprezintă o proporție mult mai mică din totalul fumătorilor din întreaga lume. În studiul PURE menționat anterior, aproximativ 16% dintre bărbați și 11% dintre femeile din HIC erau fumători actuali, spre deosebire de aproximativ 40% dintre bărbați și mai puțin de 10% dintre femeile din țările

cu LMIC. În plus, relația inversă între nivel



SMOCHIN. 2.8 Povara factorilor de risc în țările cu venituri mari, medii și mici, măsurată prin scorul de risc INTERHEART. (Date de la Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Risc cardiovascular și evenimente în 17 țări cu venituri mici, medii și cu venituri ridicate. N Engl J Med. 2014;371(9):818-827.)

a nivelului de educație și a factorilor de risc BCV nu pare să existe în LMIC.¹⁸

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială este factorul de risc care reprezintă cele mai multe DALY pierdute secundar IHD; peste 50% din PAR îi pot fi atribuite.¹⁷ Este, de asemenea, important, factorul de risc major pentru DALY globale pierdute din orice cauză. După cum se arată în Tabelul 2.2, OR al IAM la persoanele hipertensive comparativ cu persoanele nehipertensive este de 2,48.¹⁵

În studiul PURE privind riscurile și evenimentele globale de BCV, 49% dintre bărbați și 37% dintre femeile din HIC au avut un istoric auto-raportat de hipertensiune arterială, comparativ cu 45% și 44% în țările cu venituri medii și, respectiv, 32% și 34% în țările cu venituri mici. PAR al hipertensiunii arteriale pentru dezvoltarea IMA variază geografic, dar este mai mare în Asia de Sud-Est și Japonia (până la 38%), America de Sud (32,7%) și Africa (29,6%).

Într-o revizuire sistematică amplă a nivelurilor și tendințelor predominante ale tensiunii arteriale sistolice (TAS), Danaei și colab. a constatat că TAS global a scăzut cu 0,8 mm Hg la bărbați și cu 1,0 mm Hg la femei pe deceniu între 1980 și 2008.¹⁹ SBP masculin a scăzut cel mai mult în America de Nord cu venituri mari (2,8 mm Hg pe deceniu), precum și în Australasia și Europa de Vest, care au înregistrat scăderi mai mari de 2,0 mm Hg pe deceniu. SBP feminin a scăzut cu mai mult de 3,5 mm Hg în Australasia și Europa de Vest pe deceniu. În schimb, SBP a crescut pentru ambele sexe în Oceania, Africa sub-sahariană de Est, Asia de Sud-Est și Asia de Sud. Rata de creștere a fost între 0,8 mm Hg și 1,6 mm Hg pe deceniu la bărbați și 1,0 mm Hg și 2,7 mm Hg pe deceniu la femei. Cele mai ridicate niveluri de PAS la bărbați au fost observate în Europa de Est și Africa sub-sahariană de Est și Vest, cu o PAS medie de 138 mm Hg sau mai mare. Cea mai mare TAS la femei a fost observată în estul și vestul Africii sub-sahariene, unde nivelurile medii de TAS au fost de până la 135 mm Hg.

Dislipidemie

Deși s-a observat că hipertensiunea arterială este cel mai mare contributor la DALY secundare IHD la nivel mondial, emia dislipidă, care contribuie cu 29% din PAR la DALY IHD, are probabil o relație mai puternică cu dezvoltarea bolii. În studiul lui Yusuf privind factorii de risc asociați cu IAM, cea mai mare chintilă a dislipidemie, măsurată în apolipoproteine

TABLE 2.1 Regional Differences in Risk Factor Burden by Population-Attributable Risk

	SMOKING	DIET	EXERCISE	HYPERTENSION	DIABETES	OBSITY	DYSLIPIDEMIA
Western Europe	39	13.3	37.7	20.5	12.8	68.6	36.7
Central and Eastern Europe	40.4	7.6	-0.4	15.9	5.8	31.7	38.7
Middle East	51.4	5.8	1.9	5.8	13.1	23.9	72.7
Africa	45.2	-4.4	15.9	26.8	11.6	60.4	73.7
South Asia	42.0	16.0	25.5	17.8	10.5	36	60.2
China	45.3	15.1	16.6	19.9	7.9	4.9	41.3
Southeast Asia and Japan	39.2	8.5	31.4	34.3	19.1	57.9	68.7
Australia and New Zealand	46.1	8.0	20.6	18.3	5.6	49.5	48.7
South America	42.4	7.1	27.6	28.1	9.7	35.2	41.6
North America	30.9	22.4	24.7	13.9	6.1	64.7	60

From Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-952.

TABELUL 2.2 Proportia de ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate pentru boala cardiacă ischemică (DALY) atribuibile factorilor de risc individuali la nivel mondial în 2010

	DALYS (%)
Factori de risc fiziologic	
Hipertensiune arterială	53
Colesterol total ridicat	29
Indicele de masă corporală ridicat	23
Glicemie ridicată a jeun	16
Consumul de alcool	5
Fumatul de tutun, inclusiv fumatul pasiv	31
Factori de risc alimentar și inactivitate fizică	
Dietă săracă în nuci și semințe	40
Inactivitate fizică și activitate fizică scăzută	31
Dietă saracă în fructe	30
Dietă săracă în fructe de mare acizi grași omega-3	22
Dietă săracă în cereale integrale	17
Dietă bogată în sodiu	17
Dietă bogată în carne procesată	13
Dietă saracă în legume	12
Dietă saracă în fibre	11
Dietă săracă în acizi grași polinesaturați	9
Dietă bogată în acizi grași trans	9
Dietă bogată în băuturi îndulcite cu zahăr	2
Poluarea aerului	
Poluarea mediului ambiant cu particule	22
Poluarea aerului casnic din combustibili solizi	18
Alte riscuri de mediu	
Expunerea la plumb	4

De la Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii și a vătămărilor atribuibile la 67 de factori de risc și grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010. Lancet. 2012;380(9859):2224-2260.

Raportul B/apolipoproteină A1 a fost asociat cu un OR al IAM incident de 3,87; într-adevăr, acest studiu a găsit o relație gradată între severitatea dislipidemie și boala incidentă, fără a fi identificat un platou de efect.¹⁵ După cum a raportat GBD, PAR al dislipidemie a fost de 29% pentru toate DALY IHD, inclusiv YLD.¹⁷⁻²⁰

Factorii de risc pentru IHD cresc pe măsură ce populațiile se urbanizează și societățile trec prin tranziția epidemiologică. În

timp ce hipertensiunea, diabetul și obezitatea, așa cum vom analiza mai târziu, afectează din ce în ce mai mult persoanele din LMIC, hipercolesterolemia rămâne în mare parte un factor de risc al HIC. În studiul PURE, 48% dintre bărbați și 53% dintre femeile din HIC au avut niveluri crescute de colesterol. Aceasta a fost în comparație cu 32% și 37% în țările cu venituri medii și, respectiv, 17% și 23% în țările cu venituri mici. Aceste studii au fost efectuate în special asupra nivelurilor de colesterol total, mai degrabă decât asupra lipoproteinei cu densitate joasă (LDL) sau apolipoproteinei B.

Farzadfar și colab. a efectuat o analiză sistematică a -tendențelor geografice și temporale ale nivelurilor de colesterol care susține aceste constatări.²¹ Ei au analizat în mod similar colesterolul total și au descoperit că cele mai ridicate niveluri au fost găsite în HIC, în special în Australasia, America de Nord cu venituri mari și Europa de Vest. Nivelurile de colesterol total din aceste regiuni au fost în medie de 5,24 mmol/L la bărbați și 5,23 mmol/L la femei. În schimb, cele mai scăzute niveluri de colesterol total au fost găsite în Africa sub-sahariană, unde nivelul mediu a fost de 4,08 mmol/L la bărbați și 4,27 mmol/L la femei. Studiul a remarcat tendința temporală de scădere treptată în regiunile cu venituri mari, inclusiv cele cu cele mai mari concentrații menționate anterior, precum și în Europa Centrală și de Est, unde ratele de declin au fost în medie de 0,2 mmol/L pe deceniu atât la bărbați, cât și la femei. În schimb, nivelul colesterolului total a crescut în unele LMIC, inclusiv Asia de Est și Asia de Sud-Est, cu o rată de 0,08 mmol/L la bărbați și 0,09 mmol/L la femei; aceste tendințe, totuși, nu au fost suficiente pentru a compensa diferența de colesterol total dintre HIC și LMIC.

Diabet

Deși nu este un factor de risc tradițional, diabetul a fost din ce în ce mai identificat ca o predispoziție majoră pentru dezvoltarea IHD. În studiul INTERHEART, s-a observat că acest risc este exagerat la femei: OR pentru dezvoltarea IMA la bărbații cu diabet zaharat în comparație cu martorii a fost de 2,67, deși la femei OR a fost de 4,26 și a reprezentat un PAR mai mare de 19% față de 10% la bărbați.¹⁵ În studiul PURE, prevalența diabetului zaharat a fost destul de egală în țările cu venituri mari, medii și mici, variind de la 7,6% la 10,9% la bărbați și 7,2% la 8,3% la femei.¹⁶

Danaei et al. a efectuat un studiu la scară largă privind prevalența și tendințele temporale ale diabetului zaharat din 1980 până în 2008.²² Descoperirile lor sugerează mai multă nuanță decât omogenitatea

găsit în prevalența diabetului în toate straturile de venit în studiul PURE. Cea mai mare prevalență găsită în acest studiu a fost în regiunea Oceania, la 15,5% dintre bărbați și 15,9% dintre femei, urmată de Asia de Sud, America Latină și Caraibe și Asia Centrală, Africa de Nord și Orientul Mijlociu. Dintre regiunile cu venituri mari, America de Nord și Australasia cu venituri mari au avut, de asemenea, o prevalență ridicată a diabetului. Aceasta a fost în comparație cu o prevalență mai scăzută a diabetului zaharat atât în regiunile HIC, cât și în cele cu LMIC, inclusiv în Asia Pacific, Europa de Vest, Asia de Est și de Sud-Est și Africa sub-sahariană. La nivel global, prevalența diabetului zaharat standardizată în funcție de vârstă a crescut din 1990 până în 2008, de la 8,3% la 9,8% la bărbați și de la 7,5% la 9,2% la femei. Au fost observate creșteri în aproape fiecare țară din toate regiunile.

Obezitatea

Obezitatea, un factor de risc pentru hipertensiune arterială, dislipidemie și diabet, a fost, de asemenea, observată a fi un predictor independent al IHD. Într-adevăr, așa cum va fi extins în continuare, obezitatea a fost înlocuită cu dislipidemia în scorul de risc pentru prevenția primară în IHD cu o bună corelație. În studiul INTERHEART, obezitatea abdominală (măsurată prin raportul talie/șold $> 0,95$ la bărbați și $> 0,90$ la femei) a fost asociată cu un OR de 2,24 pentru IAM și un PAR mai mare de 33% pentru IAM incident atunci când se controlează vârsta, sexul și fumatul.¹⁵ Atunci când s-au controlat pentru alți factori de risc care au găsit efecte ale obezității, aceste măsurători au fost mai puțin pronunțate, dar totuși semnificative: OR de 1,62 și PAR de 20,1%. În studiul PURE, obezitatea, măsurată prin indicele de masă corporală (IMC), mai degrabă decât prin raportul talie/șold, a arătat o variație marcată în distribuția între HIC și LMIC: în HIC, IMC mai mare de 30 a fost predominant la mai mult de 25% dintre bărbați și femei. În țările cu venituri medii, procentul de bărbați și femei obezi a fost de 14% și 21%, iar în țările cu venituri mici de 5% și, respectiv, 11%.¹⁶

Într-un studiu privind tendințele geografice și temporale globale ale obezității, Finucane și colab. a constatat o creștere la nivel mondial a IMC cu $0,4 \text{ kg/m}^2$ la bărbați și $0,5 \text{ kg/m}^2$ la femei din 1980 până în 2008.²³ Aceste tendințe globale au fost consistente în toate regiunile, cu excepția Africii Sub-sahariene Centrale și a Asiei de Sud la bărbați, care au înregistrat scăderi mici ale IMC mediu. Creșterile IMC au fost cele mai mari în Oceania atât la bărbați ($1,3 \text{ kg/m}^2$) cât și la femei ($1,8 \text{ kg/m}^2$). În 2008, cele mai mari niveluri medii ale IMC la bărbați au fost în America de Nord cu venituri mari, la $28,4 \text{ kg/m}^2$ și în Australasia $27,6 \text{ kg/m}^2$; regiunile corelate pentru femei au fost America de Nord cu venituri mari, Africa de Nord și Orientul Mijlociu și Africa subsahariană de sud, toate cu IMC mai mare de 28 kg/m^2 . Cel mai scăzut IMC la bărbați a fost observat în Africa Subsahariană Centrală, de Est și de Vest și în Asia de Est, de Sud-Est și de Sud, toate la mai puțin de 23 kg/m^2 . La femei, cele mai scăzute valori ale IMC au fost găsite în Africa Centrală și de Est sub-sahariană, Asia de Sud, Asia de Est și Asia Pacific cu venituri mari, de asemenea, la mai puțin de 23 kg/m^2 . În ansamblu, bărbații aveau un IMC mai mare decât femeile în subregiunile cu venituri mari și un IMC mai scăzut în majoritatea regiunilor cu venituri mici și medii. La nivel global, obezitatea ($\text{IMC} > 30$) a fost răspândită la 9,8% dintre bărbați și 13,8% dintre femei, cifre care aproape s-au dublat între timp din 1980.

Dieta și Activitatea Fizică

Pe lângă efectele lor asupra factorilor de risc pentru IHD, dieta, în special consumul de fructe și legume și lipsa activității fizice joacă un rol semnificativ în dezvoltarea IHD, precum și morbiditatea și mortalitatea globală la nivel global. Într-un raport

GBD privind povara bolii și factorii de risc, fructele cu dietă scăzută au fost enumerate ca fiind a patra cea mai mare cauză a pierderii DALY la nivel global, inactivitatea fizică a fost a zecea, iar legumele cu dietă scăzută a fost a șaptesprezecea. Dietele sărace în fructe și legume au fost asociate cu peste 100 de milioane de DALY și, respectiv, cu aproximativ 40 de milioane de DALY pierdute, în întreaga lume, în 2010. Împreună cu lipsa activității fizice și alți factori de risc alimentar, inclusiv dietele sărace în cereale integrale, nuci, semințe și lapte și bogate în carne roșie și carne procesată, aceștia riscuau în totalitate peste 25 milioane de DALY în 2010.¹⁷

În studiul INTERHEART, consumul regulat de fructe și legume și activitatea fizică regulată au fost asociate individual cu un OR de 0,70 al IAM incident. PAR pentru acești factori de risc pentru stilul de viață a fost de 12,9% pentru aportul alimentar de fructe și legume și mai mare de 25% pentru exercițiile fizice regulate.¹⁵ Prevalența acestor factori de risc în studiul PURE a fost divergentă, mai puțini oameni din HIC susținând o activitate fizică scăzută (10,8% bărbați, 11,7% femei) în comparație cu LMICs (20,1 22,5% bărbați și 13,8-17,1% femei). Interesant este că bărbații din HIC au fost mai susceptibili de a atribui o dietă nesănătoasă în comparație cu cei cu LMIC (40,4% față de 30,1-32,5%), deși nu același lucru a fost valabil și în cazul femeilor, cu un număr relativ similar de femei susținând o dietă nesănătoasă în spectrul economic (28,4-33,1%).¹⁶ În plus față de factorii de risc tradiționali, alți factori de risc netradiționali, cum ar fi poluarea aerului, stresul datorat migrației și HIV pot aplica roluri suplimentare în riscul de BCV în țările cu LMIC.²⁴⁻²⁵

Management pe regiune

Creșterea incidenței și prevalenței IHD au determinat nevoia de răspuns atât în prevenirea primară, cât și în cea secundară a bolii. Aici vom analiza tendințele globale în ceea ce privește tratamentul individual, managementul populației și măsurile de politică pentru combaterea IHD.

Prevenirea

La începutul secolului al XX-lea, epidemia în creștere de BCV în HIC a determinat crearea unor studii bazate pe populație în Europa și Statele Unite pentru a examina factorii de risc asociați cu incidența bolii. Aceste studii, inclusiv Framingham Heart Study, au generat o mare parte din înțelegerea fundamentală a istoriei naturale a BCV. Folosind datele strânse despre factorii de risc pentru boală, au fost publicate modele de predicție pentru a ajuta clinicienii să îndrume în identificarea persoanelor cu risc ridicat de dezvoltare a IHD. Aceste modele au fost actualizate de-a lungul anilor, deși încă se bazează în mare parte pe mai mulți factori de risc fundamentali, inclusiv fumatul, hipertensiunea arterială și dislipidemia, pentru a informa procesul de luare a deciziilor clinice la pacienții individuali.²⁶

Mai recent, Colegiul American de Cardiologie/Fundația Americană a Inimii Ghid pentru colesterolul din sânge au stabilit un standard pentru prevenirea primară și secundară a BCV arteriosclerotice (ASCVD). Recomandările Ghidurilor includ utilizarea terapiei cu statine la toți pacienții cu ASCVD aparent clinic (prevenire secundară), precum și la toți pacienții cu risc crescut de ASCVD, determinat de un nou scor suma de risc (prevenție primară). Ultimul dintre aceste două obiective se rupe de ghidurile anterioare, care încurajau pragurile și obiectivele de tratament bazate pe nivelurile de colesterol și informate de riscul general de IHD.^{20,27} Studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) susține, de asemenea, ideea că riscul general, inclusiv vârsta, ca

factorul de risc este poate mai important decât nivelul colesterolului LDL, cel puțin pentru cei cu niveluri intermediare. Alte linii directoare ²⁸ au sugerat că deciziile de tratament ar trebui să se bazeze pe riscul pe parcursul vieții, ceea ce diminuează importanța vârstei ca factor de risc, dar există date limitate despre tratamentul pe viață al lipidelor de la o vârstă fragedă pentru a confirma dacă această strategie este mai rentabilă.

Delimitarea factorilor de risc pentru IHD și crearea scorurilor de risc pentru predicția incidentului IHD au permis implementarea ghidurilor de screening și tratament menționate anterior pentru prevenirea primară a IHD. Având în vedere aceste linii directoare de tratament, se poate examina succesul eforturilor de prevenire primară și secundară atât la nivel de sănătate publică, cât și la nivel economic. Vom începe cu dovezile găsite în HIC.

Țări cu venituri mari Prevenție primară

Eforturile de screening pentru IHD au fost direcționate către două populații înrudite, dar distincte: pacienți cu factori de risc pentru boală, de exemplu, dislipidemie, hipertensiune arterială etc., și pacienți cu risc ridicat de dezvoltare a IHD, pe baza scorurilor de risc suma descrise anterior. În timp ce eforturile actuale de screening s-au mutat pentru a favoriza mai mult abordarea scorului de risc, liniile directoare anterioare au inclus praguri și obiective de tratament bazate pe profilarea lipidică, adică tratarea factorului de risc mai degrabă decât a riscului suma. Aceste ghiduri au inclus recomandări privind componentele lipidice individuale, inclusiv LDL și trigliceridele. Există linii directoare similare cu privire la tratamentul hipertensiunii arteriale pe baza pragurilor de tratament și a obiectivelor tensiunii arteriale.

Având în vedere recomandările dinamice despre cine și cum să fie examinat, valorile pentru succesul programelor de screening s-au schimbat în acord. Rezultatele programelor de screening pot fi măsurate în numărul de pacienți tratați conform ghidurilor, precum și prin adecvarea controlului obținut prin aceste tratamente, fie că este vorba de îmbunătățirea profilului factorilor de risc sau a rezultatelor cardiovasculare compozite.

La mijlocul anilor 1990, Steinberg et al. a revizuit atingerea obiectivelor factorilor de risc, inclusiv a tensiunii arteriale și a nivelurilor de colesterol, la pacienții ambulatori cu BCV evidenti clinic sau factori de risc pentru boală (inclusiv dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat și sindrom metabolic). Acest studiu s-a desfășurat în Statele Unite și Europa pe o perioadă de 9 ani între 1998 și 2006. Dintre grupul de prevenire primară, 58% dintre pacienții din Statele Unite cu risc ridicat de dezvoltare a bolii cardiovasculare au avut niveluri LDL la sau sub nivelul țintă în 2006, pe baza obiectivelor de tratament la acea vreme. În Europa, acest număr a fost de 35%, o mare minoritate de pacienți cu risc de BCV nu au fost supuși niciunei teste pentru nivelurile de colesterol LDL. Grupul a descoperit că 65% dintre toți subiecții din Statele Unite și-au atins obiectivul de tensiune arterială mai mică de 140/90 mm Hg în 2006; acest număr a fost de numai 49% în Europa. ²⁹ Un nivel similar de control slab al factorilor de risc a fost observat în studiul Evaluarea viitoare a revascularizării la pacienții cu diabet zaharat: managementul optim al bolii multivasale (FREEDOM). ³⁰

Într-un studiu similar privind obiectivele tratamentului în prevenția primară (și cea secundară), Bhatt și colab. a publicat caracteristicile de bază ale registrului REDUCEREA Aterotrombozei pentru Sănătate Continuată (REACH) în 2006, un registru global mare de pacienți cu BCV și factori de risc pentru BCV. ³¹ Ei au definit subiecții cu risc de boală ca având trei sau mai mulți factori de risc pentru BCV, printre care

hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul și

de fumat. Dintre toți pacienții cu hipertensiune arterială din regiunile cu venituri mari (America de Nord, Europa de Vest, Australia și Japonia), inclusiv cei cu factori de risc și cu BCV clinic, 96% erau tratați cu cel puțin un agent antihipertensiv. În același grup de regiuni, la 66% din toți pacienții li sa prescris o aspirină, iar la 72% o statină. În ciuda acestor eforturi, între 40% și 60% dintre subiecții din HIC aveau tensiunea arterială controlată inadecvat, iar între 25% și 50% dintre subiecții din aceleași regiuni aveau niveluri crescute de colesterol. ³¹

În 2010, au fost publicate date ulterioare privind registrul REACH. După un interval de 4 ani, 9,1% dintre pacienții care prezentau risc de BCV, dar fără boală evidentă clinic la prezentare, au prezentat un eveniment ischemic, inclusiv IM sau accident vascular cerebral. Raportul de risc (HR) pentru dezvoltarea morții cardiovasculare în acest grup a fost de 4,34, iar HR a fost de 2,26 pentru IM nonfatal. Aceste date au inclus pacienții din regiunile HIC și LMIC. Important, atât terapia cu aspirina, cât și cu statine au fost asociate cu un risc mai scăzut de deces CV, IM sau accident vascular cerebral. ³²

Prevenție secundară

Cea mai puternică dovadă pentru managementul medical al IHD este în prevenția secundară la pacienții cu IHD cunoscută. La această populație, patru clase de medicamente au fost asociate cu îmbunătățirea supraviețuirii: agenți antiplachetari, statine, p -blocante și, la un subgrup de indivizi, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Spre deosebire de țintele terapeutice dinamice din prevenția primară, există acord că populația de prevenție secundară beneficiază de terapie medicală optimă cu aceste patru clase de medicamente dacă este tolerată.

După cum sa menționat anterior, studiul PURE a fost un -studiu epidemiologic multinațional privind BCV publicat pentru prima dată în 2011, care a înrolat peste 150.000 de mii de subiecți din 17 țări de pe cinci continente. Dintre subiecții cu antecedente de IHD în HIC, statine au fost prescrise la 70,9%, agenții antiplachetari (inclusiv aspirina) la 64,1%, p -blocante la 46,5% și inhibitorii ECA la 51,7%. Dintre pacienții cu IHD în HIC, aproape 50% au raportat utilizarea a cel puțin trei din patru -medicamente cu eficacitate dovedită pentru BCV, doar 12% au raportat că nu folosesc medicamente. ³³

Datele din registrul REACH arată că o proporție semnificativă de pacienți cu HIC, atât cu BCV manifeste, cât și cu factori de risc pentru boală, urmau terapie antihipertensivă, agenți antiplachetari și statine. La toți participanții cu IHD din acest registru, incluzând atât regiunile cu venituri mari, cât și -regiunile cu venituri mici și medii, 86% dintre subiecți erau tratați cu un agent antiagregant plachetar, 76% pe o statină, 63% pe un p -blocant și 51% pe inhibitori ACE. În datele de urmărire publicate în 2010, 12,2% dintre subiecții cu BCV stabil la momentul inițial au experimentat un eveniment CV. La subiecții cu antecedente de un eveniment ischemic, acest număr a fost de 18,3%. Atât aspirina, cât și statinele au avut efecte protectoare asupra dezvoltării evenimentelor CV în urmărire. ³¹ -³² Studiul Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) a arătat, de asemenea, utilizarea slabă a terapiei medicale optime la cei cu IHD. ³⁴

Țări cu venituri mici și medii

LMIC-urile suportă din ce în ce mai mult povara IHD pe măsură ce populația îmbătrânește și continuă să se extindă; după cum sa discutat anterior, aproximativ 80% din povara IHD este acum suportată de LMIC. Întrucât liniile directoare pentru tratamentul

în primar

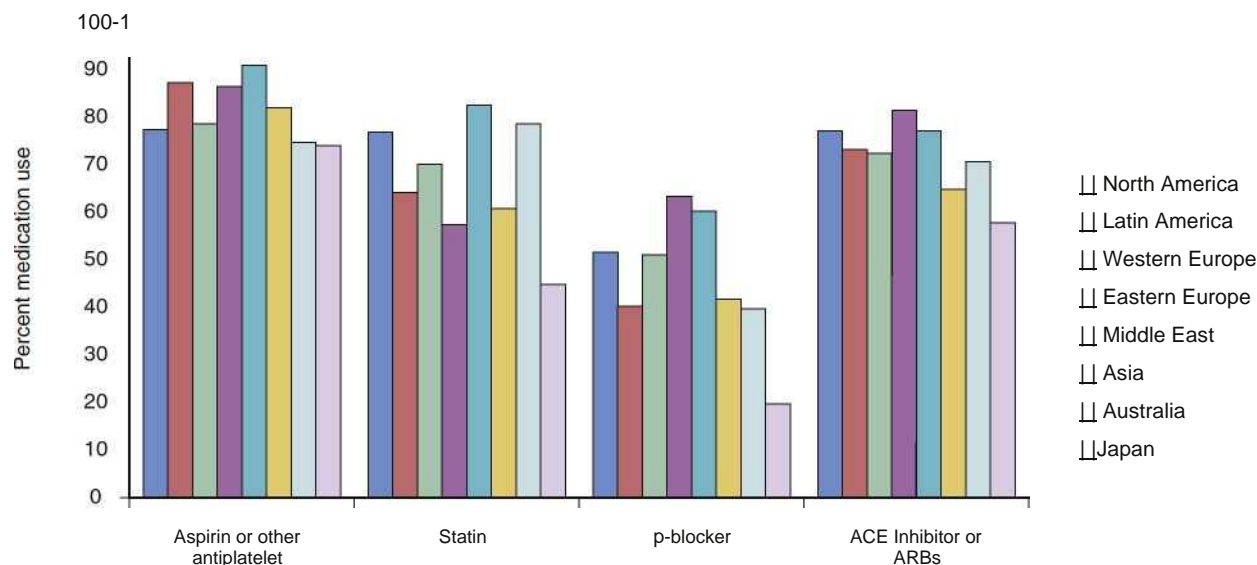


FIG. 2.9 Medication use among patients in the REACH registry, percentage of population. (Data from Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006;11;295(2):180-189.)

și prevenirea secundară a BCV au fost dezvoltate în HIC pe baza dovezilor de îmbunătățire a rezultatelor BCV, multe dintre diagnosticile și terapiile discutate nu sunt ușor disponibile în LMIC. În consecință, au existat solicitări de investigare a caracterului adecvat al acestor orientări în medii cu resurse sărace. Aici prezentăm date despre utilizarea scorurilor alternative de risc pentru a ghida tratamentul și utilizarea medicamentelor eficiente pentru prevenirea primară și secundară a IHD, precum și o analiză economică a costurilor tratamentului în LMIC.

Prevenție primară

La pacienții cu risc crescut de a dezvolta boli, scorurile de risc complexe descrise anterior au fost utilizate pentru a ajuta clinicienii să-i ghideze în selectarea unui tratament adecvat pentru prevenția primară. O componentă cheie a acestor diferite scoruri de risc sunt datele de laborator, inclusiv nivelurile de colesterol, pentru a ajuta la determinarea riscului. În LMIC-urile, astfel de date de rutină sunt adesea indisponibile, ceea ce face ca aceste scoruri de risc să nu fie în mare măsură utile în identificarea populațiilor de pacienți cu risc ridicat. Drept urmare, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a proiectat și implementat utilizarea unor instrumente de predicție a riscurilor non-laboratoare pentru a ghida tratamentul în prevenția primară³⁵ în medii cu resurse sărace. În 2008, Gaziano et al. au prezentat date care susțin acuratețea acestor instrumente de predicție a riscurilor substituite. Rezultatele lor au demonstrat că scorurile care încorporează IMC mai degrabă decât datele de laborator privind colesterolul ar putea prezice evenimente cardiovasculare viitoare cu o acuratețe similară cu modelele tradiționale bazate pe laborator.³⁶ Aceste instrumente permit un tratament concentrat al persoanelor cu risc ridicat în medii cu resurse sărace, fără a sacrifica predicția exactă a riscurilor.

În LMIC, prevenirea primară și secundară a IHD este subutilizată într-o măsură mai mare decât în HIC. În studiul PURE, utilizarea medicamentelor eficiente dovedite în prevenția primară a fost de 15% până la 65% la fel de frecventă în țările cu venituri medii în comparație cu HIC, inhibitorii ECA fiind cel mai frecvent prescris medicament și statine cel mai puțin. Același model este valabil și pentru țările cu venituri mici, cu medicamente eficiente dovedite utilizate cu doar 3% la fel de des decât în HIC pentru statine în scopuri de prevenire primară.¹⁶

La subiecții din LMIC tratați atât pentru prevenirea primară, cât și pentru prevenirea secundară a BCV în registrul REACH,

96,3% cu hipertensiune arterială erau tratați cu cel puțin un antihipertensiv, 75,6% pe aspirină și 63,5% pe o statină. Diferențele regionale în utilizarea medicamentelor sunt afișate în Fig. 2.9. Între 55% și 65% dintre subiecții din LMIC au avut tensiune arterială necontrolată, iar între 35% și 65% dintre subiecți au avut niveluri de colesterol peste țintă.³¹ De remarcat, la o urmărire de 4 ani, două regiuni LMIC distincte, Europa de Est și Orientul Mijlociu, au avut un risc semnificativ crescut de deces CV, IM sau accident vascular cerebral în comparație cu celelalte regiuni studiate.³²

Prevenție secundară

Ca și în cazul HIC, există puține dispute cu privire la indicația pentru prevenirea secundară a IHD cu medicamente eficiente dovedite în LMIC. În ciuda acestui fapt, proporții semnificative dintre acești indivizi sunt netratate sau subtratate în aceste regiuni.

În studiul PURE, utilizarea medicamentelor eficiente dovedite pentru prevenirea secundară a BCV în LMIC a fost considerabil mai mică decât cea observată în HIC. La subiecții cu IHD, cei care au primit terapie cu statine au fost de 21,1%, 4,9% și 4,5% în țările cu venituri medii superioare, medii inferioare și, respectiv, cu venituri mici. Tendințe similare au fost observate pentru antihipertensive (51,0%, 36,1% și 21,8%) și agenții antiplachetari (27,1%, 20,1% și 11,0%). Au fost observate diferențe suplimentare între zonele urbane și cele rurale, cu un procent mai mare de subiecți care au primit tratament în centrele urbane; tendința spre disparitate între subiecții urbani și rurali a fost inversă cu bogăția unei țări date: HIC-urile au văzut o mică diferență în ratele de prescripție între subiecții urbani și rurali. De asemenea, pacienții din țările cu LMIC au fost mai susceptibili de a nu urma deloc tratament, 48,4%, 67,5% și 82,8% dintre subiecții din țările cu venituri medii superioare, medii inferioare și cu venituri mici nu iau niciunul dintre cele patru medicamente eficiente dovedite³³ (Fig. 2.10).

O modalitate de a aborda disponibilitatea și accesibilitatea medicamentelor este o combinație de medicamente generice pentru BCV sau „polipilulă” administrată tuturor adulților cu risc semnificativ de BCV.³⁷ S-a estimat că această singură intervenție ar putea reduce evenimentele IHD cu până la 50%. Avantajele potențiale ale unei polipilule pentru prevenirea primară includ³⁸ nevoia redusă de titrare a dozelor, aderență îmbunătățită și utilizarea medicamentelor generice ieftine în formulare unică.

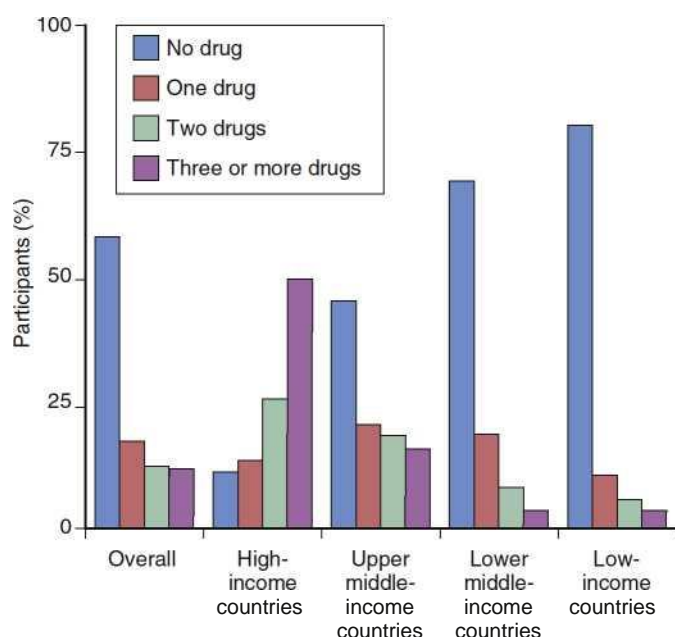


FIG. 2.10 Number of drugs taken by individuals by country economic status. Drugs counted were aspirin, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers, or statins. (From Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231-1243.

În timp ce mai multe studii au arătat reduceri ale factorilor de risc, cum ar fi tensiunea arterială și colesterolul ³⁹ și îmbunătățirea aderenței, nu a fost publicat un astfel de studiu cu reduceri ale IHD sau ale obiectivelor de accident vascular cerebral, deși mai multe sunt în curs de desfășurare ³⁸⁻⁴⁰

Utilizarea unei polipilule în prevenția secundară este mai puțin controversată deoarece, deși nu a existat niciun studiu care să-i demonstreze eficacitatea în acest cadru, există mai multe studii care arată că medicamentele componente individuale (aspirina, statine, β -blocante și blocante ale sistemului renin-angiotensină) îmbunătățesc rezultatele la pacienții cu BCV sau nivel ridicat de factor de risc cunoscut. ³⁸ În plus, o analiză amplă caz-control a 13.029 de pacienți cu IHD în Regatul Unit a indicat că combinațiile de medicamente (statina, aspirina și β -blocante) mai degrabă decât agenții individuali au scăzut mortalitatea la pacienții cu BCV cunoscute. ⁴¹ În cele din urmă, utilizarea terapiei combinate s-a dovedit a fi eficientă din punct de vedere al costurilor pentru LMIC atât pentru prevenirea primară, cât și pentru cea secundară, cu cel mai bun raport cost-eficacitate pentru prevenirea secundară. ⁴²⁻⁴³

Cost-eficiență

În mediile cu resurse limitate, problema rentabilității trebuie abordată adesea înainte ca investițiile la scară largă în opțiunile de tratament să poată fi extinse. OMS a stabilit linii directoare cu privire la rentabilitatea tratamentelor pe baza resurselor naționale și a stabilit standardul pentru a fi rapoarte incrementale cost-eficacitate de 3 ori VNB pe cap de locuitor. Rapoartele cost-eficacitate incrementale permit compararea dintre strategii și sunt calculate ca diferența de costuri împărțită la diferența în anii de viață ajustați în funcție de calitate (QALY) câștigați. În ciuda criticilor aduse premisei, aceste orientări oferă cel puțin un barometru pentru o discuție despre cea mai bună utilizare a resurselor limitate.

Într-un alt studiu, modelarea strategiilor de prevenire primară și secundară în LMIC a dat un câștig de 2 ani de speranță de viață în regiunile studiate, la costuri de mai puțin de 400 USD/QALY

TABELUL 2.3 Eficiența costurilor pentru o selecție de intervenții pentru boala cardiacă ischemică în regiunile în curs de dezvoltare

RAPPORTUL COST- EFICACITATE (\$/USD/DALY)	
Tratamente medicamentoase	
Prevenție primară	
Scăderea colesterolului (Brazilia)	441/LY
Regim cu mai multe medicamente (AR > 771-1195 20-25%) (global)	
Prevenție secundară	
Regim cu mai multe medicamente (ASA, BB, 306-388 IECA, statină)	
Intervenții politice	
Tutun	
Creștere de preț cu 33%	2-85
Intervenții fara pret	33-1432
Reducerea de sare	
Reducere de la 2 la 8 mm Hg	Economie de cost -250
Intervenții legate de grăsime	
Aport redus de grăsimi saturate	Economie de cost -2900
Înlocuirea grăsimilor trans -7% reducerea CHD	50-1500

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ASA, aspirină; BB, β -blocant; AR, risc absolut; DALY, ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate.

în prevenirea secundară și mai puțin de 900 USD/QALY în prevenirea primară la pacienții identificați a fi cu risc crescut (10 ani cu un scor absolut de BCV > 25%). ⁴⁴ Regimurile studiate s-au dovedit a fi medicamente eficiente, așa cum sa discutat anterior, cu schimbul blocantelor canalelor de calciu cu β -blocante în prevenția primară. Strategiile de prevenire primară au fost mai scumpe pe QALY obținut din cauza numărului crescut necesar de tratat pentru a preveni un eveniment. Cu toate acestea, în toate domeniile studiate, aceste scheme de tratament s-au dovedit a fi rentabile, conform ghidurilor OMS, atunci când se tratează cu un risc absolut de BCV de 5% în prevenția primară. În special, dacă modelul ar fi la jumătate la fel de eficient decât se prevedea în prevenirea BCV, tratarea la un risc absolut de 25% ar rămâne rentabilă în aceste regiuni ⁴⁴ (Tabelul 2.3).

Un studiu similar al cost-eficacității extinderii prevenției primare și secundare a BCV de către Lim și colab. ⁴⁵ a constatat că peste 17,9 milioane de decese ar putea fi evitate într-o perioadă de 10 ani peste 23 de LMIC-uri studiate. Acesta a fost la un cost mediu de 1,08 USD pe cap pe an economisit, variind de la mai puțin de 1 USD pe an în țările cu venituri mici la mai puțin de 3 USD pe an în țările cu venituri medii. Acest studiu a evaluat utilizarea unor medicamente eficiente dovedite în prevenția secundară și a înlocuit cu un antihipertensiv alternativ β -blocantele în prevenția primară. Analiza de prevenție primară a fost limitată la indivizi cu un risc absolut de 10 ani de BCV de 15% sau mai mare, care a fost calculat folosind diagrame de risc specifice țării care încorporează variabile ușor de măsurat, inclusiv înlocuirea colesterolului cu IMC, așa cum s-a menționat mai sus.

Politici și intervenții comunitare

În timp ce eforturile de extindere a prevenirii și gestionării IHD la nivel individual au fost esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor în HIC și rămân un punct focal de dezvoltare pentru LMIC, modificarea factorilor de risc prin intermediul politicilor și intervenției comunitare deține, de asemenea, potențialul de a reduce substanțial creșterea incidenței IHD. Aici vom explora

eficacitatea diferitelor intervenții la nivel de populație atât în HIC, cât și în țările cu LMIC, precum și cu privire la rentabilitatea acestor programe.

Țări cu venituri mari **Politică**

Modelele de investigare a manevrelor de politici publice de îmbunătățire a profilului factorilor de risc ale populației au avut ca rezultat mecanisme eficiente și rentabile pentru combaterea epidemiei în creștere a IHD. Un astfel de studiu din proiectul GBD s-a concentrat pe scăderea consumului de sare, atât prin acorduri voluntare și acțiuni legislative îndreptate către producătorii de alimente procesate, cât și pe educarea colesterolului și IMC prin mass-media. Acești anchetatori au efectuat o analiză a mărimii efectului, a rezultatelor asupra sănătății și a costurilor acestor intervenții în trei regiuni ale lumii, inclusiv Europa de Vest cu venituri mari. Evaluarea acestor intervenții într-o regiune cu venituri mari a găsit între 700.000 și 2,4 milioane de AVCI economisite pe an prin utilizarea fie a reducerii consumului de sare prin intervenții cu alimente procesate, fie a reducerii nivelului de colesterol și a IMC prin campanii în mass-media, sau ambele. Aceste măsuri bazate pe populație au fost comparate cu intervenții personale pentru tensiunea arterială și dislipidemie. Intervențiile bazate pe politici au fost mult mai eficiente din punct de vedere al costurilor în prevenirea morbidității și mortalității, deși numărul de DALY evitate folosind o strategie bazată pe intervenții personale a fost mai mare.⁴⁶ S-a descoperit că o combinație de măsuri atât personale, cât și nonpersonale previne cel mai mare număr de DALY pierdute din cauza BCV. În mod remarcabil, atât măsurile politice, cât și cele personale, precum și combinația lor, s-au dovedit a fi rentabile în această regiune cu venituri mari.

Un studiu similar privind măsurile de politică pentru scăderea consumului de sare în Statele Unite a fost finalizat utilizând estimări ale rezultatelor sănătății derivate din Modelul de politică a bolilor coronariene, un model computerizat al incidenței, prevalenței, mortalității și costurilor legate de IHD în Statele Unite. Acest model a prezis o scădere a cazurilor incidente de IHD cu 60 până la 120.000 de cazuri pe an, pe baza unei scăderi de 3 g de sare alimentară pe zi; aceasta a reprezentat o reducere cu 6% până la 10% a ratelor de incidență a IHD. S-a constatat că aceste rezultate economisesc costuri, cu estimări conservatoare ale economisirii de dolari aproximativ 10 miliarde de dolari pe an.⁴⁷

Comunitate

În plus față de eforturile de politică în controlul riscului populației pentru IHD, eforturile comunitare centrate pe educație, screening și prevenire s-au dovedit, în plus, că sunt eficiente în reducerea incidenței IHD. Cel mai cunoscut exemplu de intervenție comunitară de succes pentru prevenirea IHD a fost realizat în Karelia de Nord, Finlanda, începând cu anii 1970. Comunicarea combinată în mass-media, eforturile educaționale și sensibilizarea atât din partea profesioniștilor medicali, cât și a personalului „laic”, inclusiv jurnaliști și lideri comunitari, a condus o campanie care a văzut că ratele factorilor de risc, inclusiv nivelurile de colesterol, tensiunea arterială diastolică și prevalența fumatului, au scăzut într-un ritm mai rapid în primii 5 ani de studiu față de alte părți ale aceleiași perioade de timp.⁴⁸ Important este că această serie de intervenții a scăzut mortalitatea cardiovasculară în comunitățile de interes comparativ cu alte regiuni din țară.⁴⁹ Un studiu similar efectuat în Statele Unite, numit Stanford Five City Project, a studiat diferențele dintre factorii de risc și mortalitatea IHD în comunitățile randomizate pentru campanii educaționale atât prin

intermediul mass-media, cât și prin educația directă, față de comunitățile de control. Acele comunități randomizate la educație intensivă au avut rate mai scăzute ale factorilor de risc importanți, inclusiv fumatul, nivelurile de colesterol și tensiunea arterială la 5 ani, comparativ cu martorii; cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară între cele două grupuri în aceeași perioadă de timp.⁵⁰⁻⁵¹

Țări cu venituri mici și medii

Politică

Eforturile de politici de gestionare a bolilor la nivel de populație servesc la baza oricărui sistem de sănătate care funcționează bine; cu toate acestea, aceste intervenții au avut o importanță semnificativă în mediile cu resurse sărace, unde intervenția personală în bolile netransmisibile, inclusiv IHD, a fost adesea văzută ca un lux al națiunilor mai dezvoltate. În studiul GBD menționat anterior, atât intervențiile politice, cât și cele non politice s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea DALY pierdute din cauza BCV într-o regiune cu venituri mari, precum și rentabile. Deși aceste constatări nu sunt surprinzătoare, explorarea ulterioară a acestor metode în țările cu LMIC a ajuns la aceeași concluzie. În mod specific, intervențiile politice, inclusiv reducerea consumului de sare prin acorduri voluntare și acțiuni legislative îndreptate către producătorii de alimente procesate, precum și campaniile mass-media privind colesterolul și IMC, s-au dovedit a fi atât eficiente, cât și rentabile în prevenirea pierderii DALY în regiunile cu venituri mici (cu rate ridicate de mortalitate a adulților și copiilor) și în regiunile cu venituri medii și mortalitate a copiilor. Aceste măsuri, dacă sunt aplicate, ar putea evita între 300.000 și 1,2 milioane de DALY în America Latină (regiunea cu venituri medii de interes în acest studiu) și aproape dubla acest număr în Asia de Sud-Est (regiunea de interes cu venituri mici). Aceste intervenții s-au dovedit a fi rentabile pentru fiecare regiune studiată.⁴⁶ Date similare de Gaziano et al. au susținut eficiența costurilor a reducerii sării și a intervențiilor legate de grăsimi în regiunile în curs de dezvoltare, așa cum se arată în [Tabelul 2.1](#).

De atunci, studii ulterioare au susținut constatări similare atât cu privire la eficacitatea, cât și la rentabilitatea intervențiilor la nivel de politică în LMIC pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. Un singur studiu privind controlul tutunului prin impozitare, interzicerea fumatului la locul de muncă, avertismentele de ambalare cu privire la pericolele fumatului de țigări și interdicțiile de publicitate, combinate cu campanii similare de reducere a sării, inclusiv reducerea sării în alimentele procesate și educația în mass-media cu privire la efectele asupra sănătății unei diete bogate în sare, a constatat o reducere combinată a deceselor cu peste 23 de milioane de CVD-10. eșantion reprezentativ de LMIC pe o perioadă de 10 ani.⁵² În toate țările din acest studiu, costul de implementare per persoană pe an al acestor planuri a fost de 0,36 USD; aceasta a variat între 0,14 USD și 0,38 USD în țările cu venituri mici și cu venituri medii inferioare și de la 0,52 USD la 1,04 USD în țările cu venituri medii superioare. Rezultate similare au fost găsite în modelarea eficienței costurilor a creșterii prețului la tutun și a intervențiilor fără preț într-un studiu separat, așa cum se arată în [Tabelul 2.1](#). Acolo unde sunt disponibile, datele privind experiența cu aceste măsuri, așa cum au fost implementate, au fost promițătoare; de exemplu, în Africa de Sud, ratele de fumat au arătat o relație inversă cu ratele de impozitare a țigărilor.⁵³

Comunitate

Studiile privind intervenția comunitară în țările cu LMIC sunt rare și, acolo unde există date, rezultatele au fost variabile. Un studiu privind educația în mass-media, inclusiv educația în mass-media plus educația interpersonală pentru indivizii cu risc ridicat, comparativ cu controlul în comunitățile din Africa de Sud, a arătat o îmbunătățire a tensiunii arteriale, a ratelor de fumat și a profilului general de risc în grupurile de intervenție în comparație cu grupurile de control, fără nicio diferență între intervenții. Același studiu nu a evidențiat o diferență în profilul lipidic sau IMC, deși semnificația statistică nu a putut fi determinată din cauza modelelor de eșantionare. În timp ce acest studiu reprezintă o singură experiență, se extinde pe premisa că intervențiile la nivel de comunitate, atât în HIC, cât și în LMIC-uri, sunt promițătoare pentru îmbunătățirea factorilor de risc și, potențial, pentru prevenirea morbidității și mortalității secundare IHD.⁵⁴

CONCLUZII

IHD continuă să fie cea mai frecventă cauză de mortalitate la nivel mondial, precum și un contributor din ce în ce mai important la morbiditatea globală. Povara IHD se schimbă de la cei cu venituri mari la LMIC, deoarece progresul societal duce la înaintarea în vârstă, creșterea populației și creșterea prevalenței factorilor de risc pentru boală. Terapiile eficiente dovedite pentru IHD au dus la rezultate îmbunătățite în HIC, unde utilizarea lor este cea mai răspândită; cu toate acestea, aceste medicamente s-au dovedit a fi rentabile în toate setările în care au fost studiate. Adoptarea îmbunătățită a terapiei medicale și a politicilor și a intervențiilor comunitare au potențialul de a îmbunătăți rezultatele pentru IHD în regiunile cu venituri mici și medii, pe măsură ce acestea continuă să progreseze în tranziția epidemiologică.

Referințe

1. Date istorice, 1900-1998. Centers for Disease Control and Prevention, *Centers for Disease Control and Prevention* 12, noiembrie 2009. Web. 27 martie 2016. <http://www.cdc.gov>.
2. Murray CJL, Vos T, Lozano R și colab.: Anii de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) pentru 291 de boli și leziuni în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010, *Lancet* 380(2197-202123), 202123.
3. Gaziano T, et al.: Fundamentele bolilor cardiovasculare. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editori: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, ed 8, Philadelphia, 2008, Saunders, pp 1-21.
4. Ruff CT, Braunwald E: Epidemiologia în evoluție a sindroamelor coronariene acute, *Nat Rev Cardiol* 8(3):140-147, 2011.
5. Gaziano TA, Bittan A, Anand S, et al.: Creșterea epidemiei de boli coronariene în țările cu venituri mici și medii, *Curr Probl Cardiol* 35(2):72-115, 2010.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K și colab.: Mortalitatea globală și regională din 235 de cauze de deces pentru 20 de grupe de vârstă în 1990 și 2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010, *Lancet* 380(9859):2095-20128, 20128.
7. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA și colab.: Povara globală a bolii cardiace ischemice în 1990 și 2010: studiul Global Burden of Disease 2010, *Circulation* 129(14):1493-1501, 2014.
8. Joseph A, Ackerman D, Talley JD, și colab.: Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims-an autopsy study, *J Am Coll Cardiol* 22(2):459-467, 1993.
9. Janjua SA, Hoffmann U: Noi perspective din studiile majore prospective de cohortă cu CT cardiac, *Curr Cardiol Rep* 17(4):19, 2015.
10. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al.: Calciiul coronarian ca predictor al evenimentelor coronariene în patru grupuri rasiale sau etnice, *N Engl J Med* 358(13):1336-1345, 2008.
11. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, și colab.: Calcificarea coronariană, factorii de risc pentru boala coronariană, proteina C reactivă și evenimentele de boală cardiovasculară aterosclerotică: Studiul St. Francis Heart, *J Am Coll Cardiol* 46(1):158-165, 2005.
12. Bansal YS, Mandal SP, Kumar S și colab.: Prevalența stenozei coronariene aterosclerotice în populația asimptomatică din nordul Indiei: un studiu de angiografie coronariană post-mortem, *J Clin Diagn Res* 9(9): HC01-4, 2015.
13. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE și colab.: Factorii demografici și epidemiologici ai mortalității cardiovasculare globale, *N Engl J Med* 372(14):1333-1341, 2015.
14. Roth GA, Huffman MD, Moran AE și colab.: Modele globale și regionale în mortalitatea cardiovasculară din 1990 până în 2013, *Circulation* 132(17):1667-1678, 2015.
15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S și colab.: Efectul factorilor de risc potențial modificabili asociați cu infarctul miocardic în 52 de țări (studiul INTERHEART): studiu caz-control, *Lancet* 364(9438):937-952, 2004.
16. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al.: Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries, *N Engl J Med* 371(9):818-827, 2014.
17. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, și colab.: O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii și leziunilor atribuite la 67 de factori de risc și grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010, *Lancet* 392, 3982: 2012.
18. Goyal A, Bhatt DL, Steg PG și colab.: Nivelul educațional atins și evenimentele aterotrombotice incidente în țările cu venituri mici și medii, în comparație cu țările cu venituri mari, *Circulation* 122:1167-1175, 2010.
19. Danaei G, Finucane MM, Lin JK și colab.: Grupul de colaborare global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases (tensiune arterială). Tendințele naționale, regionale și globale ale tensiunii arteriale sistolice începând cu 1980: analiză sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 786 de ani de țară și 5,4 milioane de participanți, *Lancet* 377(9765):568-577, 2011.
20. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.: Scăderea colesterolului la persoanele cu risc intermediar fără boli cardiovasculare, *N Engl J Med* 374(21):2021-2031, 2016.
21. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al.: Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Cholesterol). Tendințele naționale, regionale și globale ale colesterolului total seric începând cu 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 321 de ani de țară și 3,0 milioane de participanți, *Lancet* 377(9765):578-586, 2011.
22. Danaei G, Finucane MM, Lu Y și colab.: Grupul de colaborare global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases (Glucoză din sânge). Tendințele naționale, regionale și globale în ceea ce privește prevalența glucozei plasmatiche și a diabetului zaharat din 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 370 de ani de țară și 2,7 milioane de participanți, *Lancet* 378(9785):31-40, 2011.
23. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ și colab.: Grupul de colaborare global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases (indicele de masă corporală). Tendințele naționale, regionale și globale ale indicelui de masă corporală începând cu 1980: analiză sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 960 de ani de țară și 9,1 milioane de participanți, *Lancet* 377(9765):557-567, 2011.
24. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM și colab.: Concepte terapeutice noi: epidemia bolilor cardiovasculare în lumea în curs de dezvoltare: implicații globale, *Eur Heart J* 31:642-648, 2010.
25. Sliwa K, Acqah L, Gersh BJ și colab.: Impactul statutului socioeconomic, al etniei și al urbanizării asupra profilurilor factorilor de risc ale bolilor cardiovasculare în Africa, *Circulation* 133:1199-1208, 2016.
26. Tsao CW, Vasan RS: Profilul coortei: The Framingham Heart Study (FHS): prezentare generală a reperelor în epidemiologia cardiovasculară, *Am J Epidemiol* 181(6):1800-1813, 2015.
27. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63(25 Pt B): 284, 2008.
28. Board J: Joint British Societies's consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3), *Heart* 100:i1-i67, 2014.
29. Steinberg BA, Bhatt DL, Mehta S, și colab.: Tendințe de nouă ani în atingerea obiectivelor factorilor de risc în pacienții ambulatori din SUA și Europa cu boli cardiovasculare, *Am Heart J* 156(4):719-727, 2008.
30. Bansilal S, Farkouh ME, Hueb W și colab.: The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry, *Am Heart J* 164:591-599, 2012.
31. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM și colab.: Prevalența internațională, recunoașterea și tratamentul - factorilor de risc cardiovascular la pacienții ambulatori cu aterotromboză, *JAMA* 295(2):180-189, 11 ianuarie 2006.
32. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM și colab.: Determinanți comparativi ai ratelor de evenimente cardiovasculare pe 4 ani la pacienții ambulatori stabili cu risc de sau cu aterotromboză, *JAMA* 304(12):1350-1357, 2010.
33. Yusuf S, Islam S, Chow CK și colab.: Utilizarea medicamentelor de prevenire secundară pentru bolile cardiovasculare în comunitate în țările cu venituri mari, medii și cu venituri mici (Studiul PURE): un studiu epidemiologic prospectiv, *Lancet* 378(9798):1231-1243, 2011.
34. Iqbal J, Zhang YJ, Holmes DR și colab.: Terapia medicală optimă îmbunătățește rezultatele clinice la pacienții supuși revascularizării cu intervenție coronariană percutanată sau bypass coronarian: perspective din Sinergia între intervenția coronariană percutanată cu TAXUS și chirurgia cardiacă (SYNTAX): studiul SYNTAX: urmărirea circulației 162,195 1277, 2015.
35. Mendis S, Lindholm LH, Mancia G și colab.: Diagramele de predicție a riscului Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și Societății Internaționale de Hipertensiune (ISH): evaluarea riscului cardiovascular pentru prevenirea și controlul bolilor cardiovasculare în țările cu venituri mici și medii, *J Hypertens* 25(8):1578-1582, 2007.
36. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G și colab.: Metodă bazată pe laborator versus metoda non-laboratoare pentru evaluarea riscului de boală cardiovasculară: cohorta NHANES I Follow-up Study, *Lancet* 371(9616):923-931, 2008.
37. Wald NJ, Law MR: O strategie de reducere a bolilor cardiovasculare cu mai mult de 80%, *BMJ* 326:1419, 2003.
38. Lonn E, Bosch J, Teo KK, et al.: The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions, *Circulation* 122:2078-2088, 2010.
39. Yusuf S, Pais P, Afzal R și colab.: Efectele unei polipilule (Polycap) asupra factorilor de risc la persoanele de vârstă mijlocie fără boală cardiovasculară (TIPS): un studiu de fază II, dublu-orb, randomizat, *Lancet* 373:1341-1351, 2009.
40. Evaluarea de prevenire a rezultatelor cardiace-3 (HOPE-3).
41. Hippisley-Cox J, Coupland C: Efectul combinațiilor de medicamente asupra mortalității tuturor cauzelor la pacienții cu boală cardiacă ischemică: analiza caz-control imbricată, *BMJ* 330:1059-1063, 2005.
42. Gaziano TA, Steyn K, Cohen DJ, et al.: Analiza cost-eficacitate a ghidurilor hipertensiunii în Africa de Sud: risc absolut versus nivelul tensiunii arteriale, *Circulation* 112:3569-3576, 2005.
43. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E și colab.: Boala cronică 4 - prevenirea bolilor cardiovasculare la persoanele cu risc ridicat din țările cu venituri mici și medii: efecte și costuri asupra sănătății, *Lancet* 370:2054-2062, 2007.
44. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC: Prevenirea bolilor cardiovasculare cu un regim multidrog în lumea în curs de dezvoltare: o analiză cost-eficacitate, *Lancet* 368(9536):679-686, 2006.
45. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, și colab.: Prevenirea bolilor cardiovasculare la indivizii cu risc înalt din țările cu venituri mici și medii: efecte și costuri asupra sănătății, *Lancet* 370(9604):2054-2062, 2007.
46. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, et al.: Eficacitatea și costurile intervențiilor pentru scăderea tensiunii arteriale sistolice și a colesterolului: o analiză globală și regională asupra reducerii riscului de boli cardiovasculare, *Lancet* 361(9359):717-725, 2003. Erratum in *Lancet* 360(94, 81206(94, 98).
47. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG și colab.: Efectul proiectat al reducerilor de sare dietetică asupra bolilor cardiovasculare viitoare, *N Engl J Med* 362(7):590-599, 2010.
48. Vartiainen E, Puska P, Jousilahti P, et al.: Cardiovascular diseases and risk factors in Finland, *Prev Med* 29(6 Pt 2):124-129, 1999.
49. Tuomilehto J, Geobors J, Salonen JT, et al.: Decline in cardiovascular mortality in North Karelia and other parts of Finland, *BMJ (Clin Res Ed)* 293(6554):1068-1071, 1986.
50. Farquhar JW, Fortmann SP, Flora JA, et al.: Efectele educației la nivel comunitar asupra factorilor de risc ale bolilor cardiovasculare. Proiectul Stanford Five-City, *JAMA* 264(3):359-365, 1990.
51. Fortmann SP, Varady AN: Efectele unui program de educație pentru sănătate la nivel comunitar asupra morbidității și mortalității bolilor cardiovasculare: proiectul Stanford Five-City, *Am J Epidemiol* 152(4):316-323, 2000.
52. Asaria P, Chisholm D, Mathers C și colab.: Prevenirea bolilor cronice: efectele asupra sănătății și costurile financiare ale strategiilor de reducere a consumului de sare și control al consumului de tutun, *Lancet* 370(9604):2044-2053, 2007.
53. Gaziano TA, Pagidipati N: Creșterea intervențiilor de prevenire a bolilor cronice în țările cu venituri mici și medii, *Annu Rev Public Health* 34:317-335, 2013.
54. Gaziano TA, Gakidou E, Reddy KS: Scaling up interventions for chronic disease prevention: the evidence, *Lancet* 370(9603):1939-1946, 2007.



SECȚIUNEA II

PATOGENEZA

Genetica aterosclerozei coronariene

Krishna G. Aragam și Sekar Kathiresan

INTRODUCERE, 33

HERITABILITATEA ARTEREI

CORONARE

BOALA, 33

CAUZE MENDELIENE ALE

CORONARIEI

BOALA ARTERELOR, 33

FORME COMUNE, COMPLEXE DE

BOALA CORONARIANĂ, 34

Studii de asociere la nivelul genomului,

34 Studii de inferență cauzală—

Randomizare mendeliană, 37 Căi CAD

netradiționale și implicații pentru

biologia nouă, 39

TESTARE GENETICĂ PENTRU BOALA

CORONARIANĂ ÎN CADRUL CLINIC, 39

Hipercolesterolemie familială, 39

Scoruri de risc genetic pentru predicția

riscului de boală coronariană, 41

Farmacogenomică, 41

CONCLUZII, 42

REFERINȚE, 42

INTRODUCERE

Acest capitol trece în revistă înțelegerea actuală a arhitecturii genetice a aterosclerozei coronariene, așa cum este obținută din formele mendeliene și comune, complexe ale bolii. Căile și mecanismele biologice nou identificate sunt evidențiate înainte de a discuta rolul prezent și viitor al testării genetice pentru diagnosticul, prognosticul și tratamentul pacienților cu boală coronariană (CAD).

HERITABILITATEA BOLII ARTERELOR CORONARIE

Agruparea familială a CAD a fost observată de mult timp și - sugerează o bază moștenită pentru CAD și complicația sa în aval a infarctului miocardic (IM).¹⁻³ În cohorta de descendenți a studiului Framingham Heart Study, un istoric parental de CAD prematur a conferit o creștere de două până la trei ori a incidenței specifice vârstei a evenimentelor cardiovasculare după ajustarea pentru factorii de risc convenționali ai CAD - implicând o bază genetică pentru susceptibilitatea observată la CAD.⁴ Studiile pe gemeni și pe familii au estimat că ereditabilitatea CAD este de aproximativ 40% până la 60%.⁵ Efectele ereditare par cele mai pronunțate pentru CAD cu debut precoce, indicând importanța factorilor de risc moșteniți față de dobândiți pentru dezvoltarea bolii premature.⁶ Mai mult, mai mulți factori de risc pentru CAD, inclusiv concentrațiile plasmatice de lipide, tensiunea arterială și diabetul zaharat de tip II, sunt ei înșiși ereditari și, ca atare, contribuie la ereditabilitatea generală a fenotipului CAD/MI.⁷⁻¹¹

Modelele variate de moștenire au oferit perspective asupra bazelor genetice ale CAD. Unele forme de CAD demonstrează un model de moștenire mendelian simplu, care se manifestă la o vârstă fragedă, fără influența factorilor de risc de mediu și sunt caracterizate de o singură genă cauzală cu o dimensiune mare a efectului.¹² Studiile de gene candidate și analizele de legături au elucidat aceste tulburări monogenice prin studiul pacienților și familiilor cu tipuri de feno extreme pentru a identifica genele cauzale care contribuie la boala de interes.

Cu toate acestea, majoritatea CAD din populație prezintă un model de moștenire mai complex și mai multifactorial,

inconsecvent cu rapoartele lui Mendel. Astfel de forme poligenice de CAD implică interacțiunea multor variante comune de ADN de dimensiuni mici până la moderate, împreună cu factori negenetici, inclusiv stilul de viață și mediul.¹³ Progresele în tehnologiile de micromatrice ADN de mare capacitate au permis identificarea a aproape 60 de variante comune de ADN asociate cu CAD/MI prin studii de asociere genetică la scară largă, reprezentând aproximativ 13% din - variația genetică cumulativă a CAD.¹⁴ Tehnologiile de secvențiere de ultimă generație și studiile suplimentare care interoghează potențialele interacțiuni gene-mediu au început să reducă decalajul cu privire la eritabilitatea lipsă a CAD și a factorilor săi de risc.¹⁵⁻¹⁷

CAUZE MENDELIENE ALE BOLII ARTERELOR CORONARIE

Exemple de forme mendeliene de CAD implică în mare măsură defecte ale genelor care duc la concentrații plasmatice extrem de mari ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C). O astfel de boală este hipercolesterolemia familială (FH) în care defectele receptorului LDL mediază absorbția dezordonată a particulelor LDL celulare din fluxul sanguin (Tabelul 3.1).¹⁸ Investigațiile pacienților cu FH homozigoți au condus la secvențierea și identificarea mutațiilor în gena receptorului LDL (LDLR), ducând la captarea celulară defectuoasă a LDL-C.¹⁹ Mutațiile LDLR sunt asociate cu concentrații plasmatice crescute de LDL-C, stigmat fizice tipice pentru hipercolesterolemia severă - adică xantoame de tendon și arc corneean (vezi Capitolul 7, Figurile 7.4 și 7.5) - și ateroscleroza coronariană prematură. FH este moștenită într-un model codominant în care numărul de copii alelice anormale (1 sau 2) se corelează direct cu severitatea fenotipului FH.¹⁸

Studiile ulterioare la pacienții cu FH fără mutații *LDLR* au condus la descoperirea unor mutații cauzale suplimentare în genele *APOB* și *PCSK9*, care codifică pentru apolipoproteina B (ApoB) și, respectiv, proprotein convertază subtilizină/kexin tip 9 (*PCSK9*). ApoB este o proteină cheie pe particulele LDL care facilitează legarea acesteia de receptorul LDL pentru absorbția și degradarea celulară. S-a descoperit că mutațiile *APOB* care se asociază cu FH întrerup legarea proteinei ApoB la receptorul LDL de pe suprafața celulei, ceea ce duce la o absorbție redusă de LDL și concentrații plasmatice mai mari de LDL.²¹

PCSK9 este foarte exprimată în ficat și reglează homeostazia colesterolului prin legarea de receptorul LDL și inducerea degradării acestuia. Mutațiile de câștig-de-funcție în gena *PCSK9* sunt asociate cu FH, probabil datorită disponibilității reduse a receptorilor LDL și unei scăderi rezultate a absorbției particulelor de LDL.²² Similar cu *LDLR* și *APOB*, mutațiile din *PCSK9* demonstrează un model de moștenire autozomal dominant, cu o copie a alelei mutante care duce la un fenotip FH. În special, mutațiile cu pierderea funcției în *PCSK9* sunt asociate cu reglarea în sus a receptorilor LDL, o reducere marcată a concentrațiilor de LDL-C și o reducere cu 88% a riscului de CAD.²³

Alte tulburări mendeliane ale hipercolesterolemiei mediază CAD, dar printr-un model de moștenire autosomal recesiv. Două copii aberante ale genei *LDLRAP1* sunt cauzatoare pentru hipercolesterolemia autosomal recesiv (ARH), al cărei mecanism rămâne incert, dar pare să implice un defect al unei proteine adaptoare care perturbă interacțiunea dintre receptorul LDL și gropile acoperite cu clatrină. Indivizii cu ARH manifestă o formă intermediară de hipercolesterolemie undeva între cea a heterozigoților *LDLR* și a homozigoților *LDLR*.²⁴ Sitosterolemia este o tulburare autozomal recesivă rară a metabolismului sterolului vegetal, cauzată de un defect al genelor care codifică proteinele transportoare din caseta de legare ATP (ABC) implicate în excreția sterolilor vegetali din dietă. Boala împărtășește mai multe caracteristici clinice cu FH, cum ar fi xantoamele de tendon și dezvoltarea prematură a CAD. Cu toate acestea, spre deosebire de FH, boala se caracterizează prin niveluri crescute de steroli vegetali, în timp ce nivelurile de colesterol total pot fi normale.²⁵⁻²⁷

Încercările de a descoperi forme mendeliane de CAD/MI independente de căile lipoproteinelor menționate mai sus au fost fără succes. O ștergere de 21 kb în gena *MEF2A* (care codifică factorul de transcripție amplificator de miocite [MEF] 2A puternic exprimat în endoteliul coronarian) a fost identificată inițial ca o formă autosomal dominantă presupusă a CAD/MI într-o familie de 21 de membri cu 13 indivizi afectați.²⁸ Cu toate acestea, ștergerea notă și altele din gena *MEF2A* nu au reușit să se segreze cu boala într-o analiză de cohortă ulterioară, punând la îndoială dacă gena duce la CAD/MI.²⁹⁻³⁰

FORME COMUNE, COMPLEXE DE BOALA CORONARIANĂ

Studii de asociere la nivelul genomului

Dincolo de variantele rare ale tulburărilor mendeliane care conferă un risc excepțional de boală, s-a demonstrat că variantele comune de ADN (frecvența alelelor minore [MAF] > 0,05) cu dimensiuni mai modeste ale efectului au un impact asupra riscului CAD. Studiile de asociere bazate pe populație - și anume, studiile de asociere la nivelul genomului (GWAS) - compară profilurile ADN ale cazurilor de CAD și ale participanților de control fără CAD pentru a detecta diferențe semnificative statistice. GWAS au fost activate prin clasificarea sistematică a milioane de polimorfisme cu o singură nucleotidă (SNP) în genomul uman și apariția tehnologiilor de mare performanță care permit interogarea a 1 milion sau mai multe SNP-uri pe un singur cip microarray.³¹ Datorită dezechilibrului de legătură - asocierea non-aleatorie a alelelor la diferite loci - este posibil să se acopere întregul genom uman al anumitor populații cu aproximativ 500.000 de SNP-uri marker pentru detectarea variantelor comune de ADN.³²

În GWAS, populațiile mari sunt genotipizate și frecvențele alelelor fiecărui SNP sunt comparate în cazuri și controale pentru a testa asociațiile dintre variantele comune și un anumit fenotip într-un mod relativ imparțial. Pentru GWAS de trăsături cantitative (adică, concentrațiile de lipide din sânge), analiza se concentrează pe dacă SNP-urile se asociază cu creșteri sau scăderi ale trăsăturii specifice. Având în vedere interogarea simultană a până la un milion de SNP pentru asociere cu boala sau trăsătura cantitativă, este necesar un criteriu strict de valoare p de 5×10^{-8} sau mai puțin pentru a obține semnificația la nivelul genomului. În consecință, aceste studii s-au bazat pe colaborări la nivel mondial pentru a recruta mii de indivizi atent fenotipați, cu și fără boala de interes.

Studii de asociere la nivelul genomului asupra bolii coronariene/infarctului miocardic

Primul locus asociat cu CAD la un nivel de semnificație generală a genomului a fost raportat concomitent în 2007 de trei grupuri independente care au folosit cohorte și matrice de genotipuri distincte. Toate cele trei studii au demonstrat un interval de 58 kb pe cromozomul 9p21, care conține SNP cu index multiplu, puternic asociat cu CAD, cu frecvență mare de alele și mărime robustă a efectului.³³⁻³⁵ Aproximativ 20% până la 25% din populație s-a dovedit a fi homozigotă pentru variantă, homozigotitatea conferă o creștere mai mare de 60% a riscului de CAD. Locusul a fost, de asemenea, asociat cu amploarea și severitatea CAD, deoarece a fost raportată o frecvență crescută a alelelor în rândul pacienților cu boală prematură, precum și cu boli multiple.³⁶ De remarcat, a fost demonstrat în mod repetat

TABLE 3.1 Major Mendelian Disorders That Cause Severe Hypercholesterolemia

DISEASE	CAUSAL GENE(S)	INHERITANCE PATTERN	PREVALENCE	METABOLIC DEFECT
Familial hypercholesterolemia	<i>LDLR</i> <i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	Autosomal dominant	HeFH - 1: 500 HoFH - 1: 1×10^6	Reduced LDL clearance
Autosomal recessive hypercholesterolemia	<i>LDLRAP1</i>	Autosomal recessive	< 1: 5×10^6	Reduced LDL clearance
Sitosterolemia	<i>ABCG5</i> <i>ABCG8</i>	Autosomal recessive	< 1: 5×10^6	Reduced plant sterol clearance

ABC, ATP-binding cassette; *APOB*, apolipoprotein B; *HeFH*, heterozygous familial hypercholesterolemia; *HoFH*, homozygous familial hypercholesterolemia; *LDL*, low-density lipoprotein; *LDLR*, LDL receptor; *PCSK9*, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. (Adapted from Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 2003;111:1795-1803.)

că locusul 9p21 nu este asociat cu factorii tradiționali de risc CAD, cum ar fi lipidele plasmaticе, tensiunea arterială, diabetul, vârsta înaintată sau obezitatea. În plus, blocul de 58 kb nu găzduiește gene adnotate, ceea ce face neclar mecanismul exact prin care locusul conferă un risc crescut de CAD. Cu toate acestea, studiile au asociat locusul 9p21 cu alte fenotipuri vasculare, inclusiv ateroscleroza carotidiană, anevrismul aortei abdominale, boala arterei periferice și anevrismul intracranian, sugerând un proces patogen legat de integritatea peretelui vasului.³⁷⁻⁴¹

Meta-analizele ulterioare ale GWAS au implicat colaborări internaționale, cum ar fi Consorțiul de genetică a infarctului miocardic (MIGen), consorțiul de replicare și metaanaliza genomului coronarian ARTtery Disease (CARDIOGRAM), consorțiul de genetică a bolilor coronariene (C4D) și consorțiul combinat tiumC4D CARDIoG.⁴²⁻⁴⁵ Împreună, aceste cohorte mari au identificat 48 de variante comune care ating o semnificație la nivel de genom pentru asocierea cu CAD. În timp ce mulți dintre acești loci de risc CAD includ gene legate de

asociate, o mare parte se află în regiunile genice neimplicate anterior în patogeneza CAD. Așa cum era de așteptat pentru un fenotip complex cu o origine multifactorială, majoritatea acestor variante comune au dimensiuni relativ mici ale efectului, doar doi dintre loci de susceptibilitate - locusul 9p21 și gena *LPA* (care codifică lipoproteina (a)) - conferă un risc mai mare de 15% de CAD.⁴⁶

Analizele anterioare au fost limitate la SNP-uri comune (MAF > 0,05) derivate din proiectul International HapMap. Un GWAS publicat în 2015 a folosit date genetice umane mai extinse din Proiectul 1000 Genomes, inclusiv cu frecvență mai mică și variante de inserare/ștergere (indels). Această meta-analiză GWAS a cuprins peste 185.000 de cazuri și controale CAD și a interogată 6,7 milioane de variante comune, precum și 2,7 milioane de variante de joasă frecvență (MAF = 0,005-0,05). Studiul a confirmat majoritatea loci cunoscuți de susceptibilitate la CAD și a identificat opt loci noi asociați cu CAD la un nivel de semnificație la nivel de genom, ducând numărul total de loci de susceptibilitate CAD replicați la 56 și reprezentând

TABLE 3.2 Gene Regions Identified for CAD Using the Genome-Wide Association Approach

CHR	LOCUS NAME	LEAD SNP	EA	RISK OF CAD (OR)	ASSOCIATION OF GENE VARIANT WITH TRADITIONAL RISK FACTORS
1p32	<i>PPAP2B</i>	rs17114036	0.92	1.13	
1p32	<i>PCSK9</i>	rs1 1206510	0.85	1.08	LDL
1p13	<i>SORT1</i>	rs7528419	0.79	1.12	LDL, HDL
1q21	<i>IL6R</i>	rs4845625	0.45	1.06	
1q41	<i>MIA3</i>	rs17465637	0.66	1.08	
2p24	<i>APOB</i>	rs515135	0.75	1.07	LDL
2p21	<i>ABCG5-ABCG8</i>	rs6544713	0.32	1.05	LDL
2p11	<i>VAMP5-VAMP8-GGCX</i>	rs1561198	0.46	1.06	
2q22	<i>ZEB2</i>	rs2252641	0.44	1.03	
2q33	<i>WDR12</i>	rs6725887	0.11	1.14	LDL
3q22	<i>MRAS</i>	rs9818870	0.14	1.07	
4q31	<i>EDNRA</i>	rs1878406	0.16	1.06	
4q32	<i>GUCY1A3</i>	rs7692387	0.81	1.07	BP
4q12	<i>REST-NOA1</i>	rs17087335	0.21	1.06	
5q31	<i>SLC22A4-SLC22A5</i>	rs273909	0.12	1.06	LDL
6p21	<i>ANKS1A</i>	rs17609940	0.82	1.03	
6p24	<i>PHACTR1</i>	rs9369640	0.43	1.14	
6p21	<i>KCNK5</i>	rs10947789	0.78	1.05	
6q23	<i>TCF21</i>	rs12190287	0.62	1.06	
6q25	<i>SLC22A3-LPAL2-LPA</i>	rs2048327 rs3789220	0.35 0.02	1.06 1.42	LDL
6q26	<i>PLG</i>	rs4252120	0.74	1.03	
7p21	<i>HDAC9</i>	rs2023938	0.10	1.06	
7q22	<i>7q22</i>	rs10953541	0.78	1.05	
7q32	<i>ZC3HC1</i>	rs1 1556924	0.69	1.08	HDL, BP
7q36	<i>NOS3</i>	rs3918226	0.06	1.14	BP
8p21	<i>LPL</i>	rs264	0.85	1.06	HDL, TG
8q24	<i>TRIB1</i>	rs2954029	0.55	1.04	LDL, HDL, TG

Continued

metabolismul lipoproteinelor, hipertensiunea arterială și alte căi

aproximativ 13% din ereditabilitatea generală a CAD (Tabelul

3.2). De remarcat, cei opt noi loci de risc CAD și toți, cu excepția de risc. unuia dintre loci identificați anterior, au fost reprezentați de alele

TABLE 3.2 Gene Regions Identified for CAD Using the Genome-Wide Association Approach—cont'd

PATHOGENESIS	CHR	LOCUS NAME	LEAD SNP	EAF	RISK OF CAD (OR)	ASSOCIATION OF GENE VARIANT WITH TRADITIONAL RISK FACTORS
	9p21	<i>CDKN2BAS1</i>	rs4977574 rs3217992	0.49 0.39	1.21 1.14	
	9q34	<i>ABO</i>	rs579459	0.21	1.08	LDL
	10p11	<i>KIAA1462</i>	rs2505083	0.40	1.06	
	10p11	<i>CXCL12</i>	rs501120 rs2047009	0.81 0.48	1.08 1.06	
	10q23	<i>LIPA</i>	rs11203042 rs1412444	0.45 0.37	1.04 1.07	
	10q24	<i>CYP17A1-CNNM2-NT5C2</i>	rs12413409	0.89	1.08	BP, BMI
	11p15	<i>SWAP70</i>	rs10840293	0.55	1.06	
	11q22	<i>PDGFD</i>	rs974819	0.33	1.07	
	11q23	<i>ZNF259-APOA5-APOA1</i>	rs964184	0.18	1.05	LDL, HDL, TG
	12q24	<i>SH2B3</i>	rs3184504	0.42	1.07	LDL, HDL, BP, BMI
	12q21	<i>ATP2B1</i>	rs7136259	0.43	1.04	
	12q24	<i>KSR2</i>	rs11830157	0.36	1.12	
	13q12	<i>FLT1</i>	rs9319428	0.31	1.04	
	13q34	<i>COL4A1-COL4A2</i>	rs4773144 rs9515203	0.43 0.76	1.05 1.07	
	14q32	<i>HHLPL1</i>	rs2895811	0.41	1.04	
	15q25	<i>ADAMTS7</i>	rs7173743	0.56	1.08	
	15q22	<i>SMAD3</i>	rs56062135	0.79	1.07	
	15q26	<i>MFGE8-ABHD2</i>	rs8042271	0.90	1.10	
	15q26	<i>FURIN-FES</i>	rs17514846	0.44	1.05	BP
	17q23	<i>BCAS3</i>	rs7212798	0.15	1.08	
	17p11	<i>RAI1-PEMT-RASD1</i>	rs12936587	0.61	1.03	
	17p13	<i>SMG6</i>	rs2281727	0.35	1.05	BMI
	17q21	<i>UBE2Z</i>	rs15563	0.51	1.04	
	18q21	<i>PMAIP1-MC4R</i>	rs663129	0.26	1.06	HDL, BMI
	19p13	<i>LDLR</i>	rs1122608	0.77	1.08	LDL
	19q13	<i>APOE-APOC1</i>	rs2075650 rs445925	0.13 0.09	1.07 1.09	LDL, HDL, TG, BMI
	19q13	<i>ZNF507-LOC400684</i>	rs12976411	0.09	0.67	
	21q22	<i>KCNE2</i>	rs9982601	0.13	1.12	
	22q11	<i>POM121L9P-ADORA2A</i>	rs180803	0.97	1.20	

BMI, Body mass index; BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CHR, chromosome; EAF, effect allele frequency in those of European ancestry; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; OR, odds ratio; TG, triglycerides.

cu MAF mai mare de 0,5.¹⁴ Acest lucru sugerează că variantele de joasă frecvență și polimorfismele de inserție/deleție nu contribuie în mod semnificativ la ereditatea lipsă a acestei boli complexe, susținând în continuare ipoteza unei variante comune a bolii pentru CAD.⁴⁷

Studii de asociere la nivelul genomului asupra factorilor de risc pentru boala coronariană

Variantele obișnuite de ADN influențează mai mulți factori de risc proeminenți CAD într-o manieră similară, poligenică, GWAS în ultimul deceniu identificând numeroase loci genetice asociate cu trăsături precum nivelul lipidelor din sânge, tensiunea arterială (TA), diabetul de tip 2 și unii factori de risc netradiționali CAD, cum ar fi proteina C reactivă (CRP).

Primul GWAS raportat al concentrațiilor de lipide din sânge a evaluat 2800 de indivizi genotipați la aproximativ 400.000 de SNP din Diabetes Genetics Initiative și a identificat trei loci care ating o semnificație la nivelul genomului, unul asociat cu fiecare

dintre cele trei trăsături lipidice: LDL-C, HDL-C și nivelurile de trigliceride.⁴⁸ Două dintre aceste variante comune au fost mapate la regulatorii de lipide cunoscuți, validând astfel abordarea GWAS. Mai exact, indicele SNP pentru LDL-C a fost mapat într-o regiune din apropierea *APOE* (codifică proteina apolipo care mediază captarea celulară a chilomicronilor și a lipoproteinei cu densitate foarte scăzută [VLDL]), iar indicele SNP pentru HDL-C a fost găsit lângă *CETP* (codifică proteina de transfer al esterului colesteric [CETP], care facilitează transferul proteinei de la HDL la o altă componentă a transferului de esteri ai colesterolului [CETP], lipoproteine). În plus, GWAS a identificat un indice SNP asociat cu nivelurile de trigliceride din *GCKR*, care codifică proteina de reglare a glucokinazei.^{49, 50}

GWAS suplimentare au extins numărul de loci cunoscuți legați de lipide. În 2010, un GWAS la scară largă de aproximativ 100.000 de indivizi a identificat 95 de loci care contribuie la

nivelurile

plasmatic de LDL-C, HDL-C și trigliceridele, iar un studiu ulterior de aproximativ 190.000 de persoane a crescut numărul de loci la 157.⁵¹⁻⁵² Dintre acești loci, 9 au demonstrat asocieri puternice cu LDL-C, 46 cu HDL-C, 16 cu trigliceride, 18 cu colesterol total și numeroși loci au afectat fracții lipidice multiple. Printre loci descoperiți se numără cei care conțin alți regulatori lipidici bine caracterizați, inclusiv APOB, PCSK9, LDLR, LPL (lipoprotein lipază - implicată în metabolismul trigliceridelor) și HMGCR (codificare pentru 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductază - ținta farmacologică a statinilor). Se știe că mai mulți loci găzduiesc mutații rare implicate în tulburările lipidelor monogenice, cum ar fi FH. În special, multe dintre aceste gene cauzale pentru tulburările mendeliane au, de asemenea, variante comune care induc efecte subtile asupra funcției genelor, ducând la modificări mai modeste ale nivelurilor lipidelor plasmatic.

Studiile mari de asociere genetică ale TA au identificat 29 de variante genetice independente asociate cu TA continuă și hipertensiunea dihotomică la niveluri de semnificație la nivel de genom.⁵³⁻⁵⁵ Majoritatea acestor variante afectează tensiunea arterială sistolică (SBP) și tensiunea arterială diastolică (DBP) într-o direcție concordantă, deși variantele la trei loci sunt raportate a avea efecte discordante.⁵⁶ În cele mai multe cazuri, potențialele legături mecaniciste dintre fiecare genă și fenotipul BP rămân neclare. În comparație cu variantele genetice pentru alți factori de risc CAD, variantele identificate pentru BP par să exercite o influență mai mică asupra fenotipului general, deoarece cele 29 de variante identificate reprezintă mai puțin de 1% din variația SBP și DBP, în special într-un GWAS de 200.000 de indivizi, un scor de risc genetic agregat compus din variantele genetice corelate pozitiv, cum ar fi CADotipul anterior și fenotipul de mai sus. accident vascular cerebral, dar nu au fost asociate cu boală cronică de rinichi sau cu măsuri ale funcției renale, sugerând o relație cauzală puternică între TA crescută și boala cardiovasculară, dar nu și între TA crescută și disfuncția renală.⁵⁵

Diabetul zaharat de tip 2 a fost studiat pe larg prin mai multe GWAS, inclusiv descoperirea timpurie a unei asocieri cu TCF7L2 (codând un factor de transcripție care reglează expresia genei proglucagonului în tractul gastrointestinal) printr-un GWAS relativ mic de 2000 de cazuri și 3000 de controale.⁵⁷ Meta-analizele ulterioare mai mari au crescut numărul total de loci de diabet de tip 2 la 63, reprezentând aproximativ 6% din variația riscului de boală.⁵⁸ Câteva dintre acești loci de risc adăpostesc gene care modifică procesarea și secreția de insulină de către celula beta pancreatică, în timp ce o proporție mai mică de gene par să medieze rezistența la insulină. Prin urmare, SNP-urile de la acești loci au fost asociate cu nivelurile de glucoză și insulină a jeun, precum și cu alte trăsături metabolice, cum ar fi lipidele și adipozitatea. De remarcat, variantele loci de risc pentru diabetul de tip 2 se suprapun foarte puțin cu cele pentru diabetul de tip 1 și sunt predictorii slabi ai acestui din urmă proces de boală.^{59,60}

Câțiva alți biomarkeri de risc - inclusiv CRP - au fost, de asemenea, studiați prin GWAS cu identificarea multor loci de risc asociat. CRP este un biomarker inflamator bine descris - predictiv al CAD/MI în cohortele epidemiologice. GWAS a identificat cel puțin 18 loci asociați cu nivelurile circulante ale CRP, inclusiv SNP-urile din gena CRP care codifică proteina de interes.⁶¹⁻⁶³ Alte gene adnotate la loci de risc identificați implică direct sau indirect căi de răspuns imun, precum și diferite căi de reglare metabolică implicate în diabetul zaharat.

Studii de inferență cauzală - Randomizare Mendeliană

De la asocierea inițială a colesterolului plasmatic total și riscul

de CAD, studiile epidemiologice observaționale au identificat numeroși biomarkeri solubili suplimentari asociați cu CAD.⁶⁴ Cu toate acestea, din cauza cauzalității confuze și inverse, epidemiologia observațională ca abordare este în mod inherent limitată în capacitatea de a deduce inferențe cauzale. Distingerea biomarkerilor cauzali de cei necauzali este deosebit de relevantă pentru terapie, deoarece numai biomarkerii cauzali au potențial ca ținte terapeutice.

Un proiect de studiu numit *randomizare mendeliană* oferă capacitatea de a evalua cauzalitatea prin valorificarea legii lui Mendel a segregării alelelor - sortimentul aleatoriu de variante genetice la descendenți în momentul concepției. Acest principiu are ca rezultat un proces natural de randomizare asemănător cu cel al studiilor clinice randomizate și atenuează preocupările legate de confuzie și cauzalitate inversă. Variantele ADN asociate cu biomarkerul sunt utilizate ca instrumente pentru a evalua dacă o asociere epidemiologică stabilită între un biomarker și boală reflectă o relație cauzală. Metodologia se bazează pe premisa că, dacă un biomarker este cauzal pentru o boală, atunci determinanții genetici ai acelui biomarker ar trebui, de asemenea, asociați cu boala. În plus, amploarea asocierii ar trebui să fie proporțională cu dimensiunile cunoscute ale efectului variantei ADN asupra biomarkerului și biomarkerului asupra bolii.⁶⁵ Presupunând o putere adecvată de studiu, lipsa unei asocieri între o variantă ADN legată de biomarker (sau un set de variante) și boală sugerează că biomarkerul dat nu este cauzal pentru patogeneza bolii.

Abordarea randomizării mendeliane are câteva limitări. Este important că aceste studii se bazează pe estimările mărimii efectului utilizate pentru asociațiile variantă-biomarker și biomarker-boală, punând un accent deosebit pe studiile din care sunt derivate aceste estimări. În plus, este imperativ ca variantele incluse în instrumentul genetic să afecteze boala doar prin biomarkerul de interes. Existența pleiotropiei - în cazul în care o singură genă afectează un număr de trăsături fenotipice neînrudite - subminează determinarea cauzalității, deoarece un biomarker cauzal propus poate servi ca proxy pentru un mecanism patologic separat influențat de variantele genetice utilizate.

În ultimul deceniu, studiile de randomizare mendeliană au evaluat sistematic care biomarkeri plasmatici au legătură cauzală cu riscul CAD. Aceste studii au furnizat dovezi de susținere pentru LDL-C, trigliceridele și Lp(a) ca factori de risc cauzali pentru CAD. În schimb, aceste studii au pus la îndoială HDL și CRP ca factori cauzali pentru CAD.

Lipoproteine cu densitate joasă

Perspectivile inițiale asupra relației cauzale dintre LDL-C și CAD au fost derivate din studiile pacienților cu FH. După cum s-a descris anterior, mutațiile patogene ale FH în LDLR, APOB și PCSK-9 mediază concentrațiile crescute de LDL-C plasmatic și sunt asociate cu CAD prematură, oferind dovezi puternice pentru o legătură cauzală între LDL-C și riscul de CAD. Un experiment formal de randomizare mendeliană a fost efectuat în 50.000 de cazuri și controale utilizând un scor genetic pentru LDL-C format din 13 SNP-uri asociate exclusiv cu LDL-C. În special, LDL-C crescut genetic (o creștere cu 1 abatere standard, ~ 35 mg/dL) a fost asociată cu o creștere de 113% a riscului de IM, depășind creșterea cu 54% a riscului de IM pe o abatere standard de creștere a LDL așteptată din estimările epidemiologice (Fig. 3.1).⁶⁶ Aceste rezultate au afirmat

Persoanele cu mai multe alele de creștere a **LDL** (1-SD T) au un risc **mai mare** de IM?



Persoanele cu mai multe alele care cresc **HDL** (1-SD T) au un risc **mai mic** de IM?



Persoanele cu mai multe alele de creștere a **TG** (1-SD T) au un risc **mai mare** de IM?



SD = abatere standard

SMOCHIN. 3.1 Efectele cumulate ale variantelor genetice care cresc colesterolul plasmatic cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL), colesterol cu lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (TG) asupra riscului de infarct miocardic (IM). (Din Musunuru K, Kathiresan S. Surprize din analizele genetice ale factorilor de risc lipidici pentru ateroscleroză. Circ Res. 2016;118:579-585.)

natura cauzală a asocierii dintre LDL și CAD/MI. În plus, aceste date sugerează că conceptul de expunere cumulativă, pe tot parcursul vieții, la LDL-C (măsurat prin scorul de risc genetic) este deosebit de dăunător.

O linie separată de sprijin pentru legătura cauzală dintre LDL și CAD/MI a apărut din studiile variantelor genetice implicate în mecanismele de acțiune ale terapiilor hipolipemice, cum ar fi ezetimibul și statinele. Ezetimib reduce LDL-C prin inhibarea proteinei 1 asemănătoare Niemann-Pick C1 (NPC1L1), un transportor responsabil pentru absorbția colesterolului alimentar și biliar în tractul gastrointestinal. În ciuda unui studiu clinic randomizat timpuriu care nu a arătat niciun beneficiu semnificativ cu terapia cu ezetimib asupra grosimii carotidei intima-media, alte studii de randomizare mendeliană care utilizează variante genetice în interiorul sau în apropierea genei *NPC1L1* au demonstrat atât niveluri plasmatiche mai scăzute de LDL-C, cât și risc redus de CAD. Un astfel de studiu pe 7364 de cazuri de CAD și 14728 de controale în consorțiul MiGen a identificat 34 de mutații cu pierdere a funcției în *NPC1L1*, iar într-o cohortă de replicare mai mare, una dintre aceste mutații inactivate (p.Arg406X) a fost asociată cu o scădere de 12 mg/dL, precum și reducerea riscului de LDL-C50. ⁶⁷ Într-un proiect separat de studiu factorial 2 x 2 pe peste 100.000 de subiecți din 14 studii clinice, pacienții care găzduiau variante genetice comune care inactivează *NPC1L1*, *HMGCR* sau ambele au demonstrat reduceri ale LDL-C de 2,4, 2,9 și, respectiv, 5,8 mg/dL, cu reduceri corespunzătoare de 54,18%, CAD și risc de 54,18%, CAD. ⁶⁸ Aceste studii au susținut relația cauzală dintre LDL-C și riscul de CAD și au dat credință scăderii farmacologice a LDL prin statine, ezetimib sau terapie combinată, arătând efectele independente și aditive ale inhibiției *NPC1L1* și *HMGCR* asupra LDL-C și reducerii riscului de CAD. Într-adevăr, datele genetice menționate anterior au fost coroborate de Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) care a demonstrat beneficiul aditiv al ezetimibului la terapia inițială cu statine pentru reducerea concentrațiilor medii de LDL-C și obiectivul final compozit de deces, infarct miocardic nefatal și sindrom coronaric nefatal la pacienții spitalizați cu sindrom cardiovascular nonfatal (ACS). ⁶⁹

Trigliceridele

Studiile epidemiologice au evidențiat, în cel mai bun caz, asocieri modeste între nivelurile de trigliceride plasmatiche și riscul de CAD. ⁷⁰ Chiar și studiile clinice randomizate ale terapiilor de scădere a trigliceridelor - adică gemfibrozil, fenofibrat și acizi grași omega-3 - au oferit rezultate mixte în ceea ce privește eficacitatea lor pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare. ⁷¹⁻⁷⁴ Cu toate acestea, datele genetice au susținut un rol cauzal pentru lipoproteinele bogate în trigliceride (TRL) și resturile acestora în ateroscleroza coronariană. Metabolismul trigliceridelor plasmatiche este mediat în principal de lipoprotein lipaza (LPL), iar variantele genetice care scad funcția LPL au fost asociate cu risc cardiovascular crescut. Funcția ⁷⁵⁻⁷⁷ LPL este îmbunătățită de apolipoproteina A5 și inhibată de apolipoproteina C3 și de proteinele 3 și 4 asemănătoare angiopoietinei (ANGPTL-3,-4). În consecință, determinanții genetici ai acestor factori au fost asociați cu nivelurile de trigliceride plasmatiche și riscul de CAD în direcțiile așteptate. ⁷⁸⁻⁸²

Cu toate acestea, multe dintre aceste abordări ale randomizării mendeliane au fost confundate de relațiile pleiotrope dintre SNP-urile asociate trigliceridelor și alți markeri lipidici, deoarece aproape toate SNP-urile identificate pentru trigliceridele plasmatiche au efecte suplimentare asupra LDL-C sau HDL-C. O metodologie numită *randomizare mendeliană multivariabilă* a fost dezvoltată pentru a diseca efectele mediate de trigliceride ale variantelor genetice asupra riscului de CAD de cele mediate de alte trăsături lipidice. Folosind abordarea analitică multivariabilă pe toate SNP-urile asociate trigliceridelor pentru a controla efectele pleiotrope asupra fracțiilor lipidice secundare, determinanții genetici ai nivelurilor de trigliceride au fost puternic asociați cu CAD după ajustarea efectelor lor asupra LDL-C și HDL-C, cu o mărime de asociere comparabilă cu cea a LDL-C. ⁸³ Datele indică faptul că trigliceridele plasmatiche - probabil prin lipoproteinele bogate în trigliceride și colesterolul rămas - mediază cauzal CAD independent de alte trăsături lipidice. Beneficiul inconsecvent al terapiilor de scădere a trigliceridelor pentru scăderea evenimentelor cardiovasculare în studiile menționate anterior poate reflecta caracteristici particulare ale populațiilor de studiu și ale grade variabile de scădere a trigliceridelor la fiecare studiu.

Lipoproteine (a)

Lp(a) este o lipoproteină formată dintr-o particulă asemănătoare LDL atașată la glicoproteina apolipoproteină (a). Studiile de cohortă au observat o asociere între nivelurile plasmatiche crescute de Lp(a) și riscul crescut de CAD (vezi **Capitolul 8**). ⁸⁴ Apolipoproteina(a) este codificată de *LPA*, care controlează în mare măsură nivelurile plasmatiche ale Lp(a). Studiile de randomizare mendeliană care utilizează variante comune ale numărului de copii și SNP-uri în sau în apropierea genei *LPA* au asociat Lp(a) genetic crescut cu risc crescut de CAD, oferind dovezi solide pentru o legătură cauzală între Lp(a) și CAD. ^{85,86}

Tensiunea arterială

Ca și în secțiunile anterioare, au fost descoperite aproape 30 de SNP care se asociază cu SBP și DBP ⁵⁵ Într-o analiză a 22.500 de cazuri CAD și 65.000 de controale din consorțiul CARDIoGRAM, 88% dintre aceste SNP au fost asociate pozitiv cu riscul CAD. Creșterea medie per-alelă a riscului de CAD a fost de 3,0% pentru SNP-urile legate de SBP și 2,9% pentru SNP-urile legate de DBP. Folosind un scor de risc genetic format din SNP-uri asociate BP, pacienții din cele mai mari chintile față de cele mai mici de distribuție a scorurilor genetice au demonstrat șanse cu 70% mai mari de CAD. Similar cu variantele genetice pentru LDL-C, SNP-urile asociate cu BP s-au dovedit a avea efecte mai puternice asupra riscului de CAD decât s-ar fi așteptat din estimările epidemiologice. ⁸⁷

Constatarea că majoritatea SNP-urilor asociate cu tensiunea arterială conferă, de asemenea, un risc mai mare pentru CAD susține o relație cauzală între creșterea TA și CAD.

Lipoproteine de înaltă densitate

Datele observaționale atestă o asociere inversă puternică între HDL și CAD/MI, stimulând eforturile de decenii pentru a reduce riscul de CAD prin creșterea HDL-C farmacologic (vezi Capitolul 8).⁸⁸ Cu toate acestea, analizele genetice nu susțin o relație cauzală între HDL și CAD.⁸⁹ Un studiu recent de randomizare mendeliană în aproximativ 20.000 de cazuri de MI și 95.000 de controale a investigat o pierdere a funcției care codifică SNP (Asn396Ser) în gena *LIPG* care codifică lipaza endotelială, o enzimă care mediază metabolismul HDL cu un efect redus asupra altor fracții lipidice. Purtătorii alelei *LIPG* 396Ser au avut niveluri medii mai mari de HDL-C cu aproximativ 5,5 mg/dL decât cei care nu sunt purtători, ceea ce ar corespunde unei scăderi estimate de 13% a riscului de IM pe estimări epidemiologice. Cu toate acestea, varianta *LIPG* 396Ser nu a fost asociată cu riscul de IM (odds ratio [OR] 0,99, 95% interval de încredere [IC] 0,88-1,11, $p = 0,85$).⁶⁶

În același studiu, a fost construit un scor de risc genetic utilizând 14 variante comune asociate cu HDL-C plasmatic fără efecte pleiotrope asupra LDL-C sau trigliceridelor. Scorul genetic pentru HDL a fost aplicat la peste 50.000 de cazuri de IM și controale din consorțiul CARDIoGRAM. În timp ce o creștere cu 1 deviație standard a HDL-C (~ 15 mg/dL) era de așteptat să confere o scădere cu 38% a riscului de IM pe baza estimărilor miologice epidemiologice, HDL-C crescut genetic (creștere cu 1 abatere standard) nu a fost asociat cu o modificare semnificativă statistic a riscului de IM (OR 0,93, 95% CI 0,68,3 $p = 0,68$).^{3.1} ⁶⁶

Dovezile genetice nu susțin o relație cauzală între HDL-C și CAD, contestând ideea de mult timp că creșterea farmacologică a HDL-C va duce în mod constant la reduceri ale riscului de CAD. Mai multe studii randomizate controlate ale terapiei de creștere a HDL-C nu au reușit să reducă riscul de BCV aterosclerotic. Trei inhibitori separați de CETP - torcetrapib, dalcetrapib și evacetrapib - nu au redus semnificativ riscul de CAD, în ciuda faptului că au obținut creșteri între 30% și 90% ale HDL-C.⁹⁰⁻⁹² În mod similar, două studii clinice randomizate care evaluează eficacitatea niacinei la pacienții cu boală vasculară aterosclerotică stabilită nu au arătat o reducere semnificativă a riscului de evenimente vasculare majore, în ciuda creșterilor semnificative ale HDL-C.⁹³⁻⁹⁴

Proteina C-reactivă

Datele epidemiologice au asociat în mod constant concentrații plasmatice mai mari de CRP - un biomarker circulant al inflamației în fază acută - cu un risc crescut de CAD.^{95, 96} Cu toate acestea, studiile de randomizare mendeliană ale variantelor genetice comune în locusul *CRP* asociate cu niveluri plasmatice crescute de CRP nu au găsit o asociere cu riscul CAD.^{62, 97, 98} În mod similar, studii mai recente ale variantelor exonice rare legate de nivelurile CRP nu au demonstrat nicio asociere semnificativă cu CAD, oferind dovezi suplimentare că CRP este mai probabil un marker decât un mediator cauzal al aterosclerozei coronariene.⁹⁹

Căi CAD netradiționale și implicații pentru biologia nouă

Studiile de asociere genetică și studiile de inferență cauzală atestă importanța lipoproteinelor care conțin ApoB (LDL, TRL

și Lp(a)) ca mediatori cauzali ai aterosclerozei. De fapt, aproximativ 14 dintre cei 58 de loci de risc CAD identificați de GWAS sunt legați de lipoproteinele care conțin ApoB. Dintre locii de risc CAD rămași, câțiva au fost asociați cu hipertensiunea arterială, deși, în mod curios, niciunul nu a fost legat în mod specific de diabetul zaharat sau de căi asociate (vezi Tabelul 3.2). Cu toate acestea, majoritatea loci cunoscuți de susceptibilitate la CAD nu sunt legate de factorii tradiționali de risc CAD și par să crească riscul de ateroscleroză coronariană prin mecanisme încă neidentificate, evidențiind potențialul abordării GWAS de a descoperi o biologie nouă. În timp ce câțiva loci de risc implică căi inflamatorii, mai multe gene candidate implică produse proteice cu roluri binecunoscute în biologia peretelui vaselor, cum ar fi adeziunea celulară, migrarea leucocitelor și celulelor musculare netede vasculare (vSMC), angiogeneza și semnalizarea oxidului nitric.¹⁴

De interes deosebit este ADAMTS7, o protează extracelulară cu activitate de dezintegrină și metaloproteinază care reglează migrarea vSMC-urilor. S-a descoperit că ADAMTS7 se colocaliza cu celulele musculare netede vasculare (VsMC) în plăcile aterosclerotice umane, cu o predilecție specială pentru marginea intima-media și capacul fibros. SNP-urile din gena *ADAMTS7* se numără printre locii de susceptibilitate CAD - identificați prin GWAS.^{45, 100} Anumite genotipuri din locusul *ADAMTS7* au fost asociate cu o prevalență și severitate mai scăzute a aterosclerozei. Un studiu mecanic in vitro al vSMC-urilor care adăpostesc SNP-uri protectoare CAD în *ADAMTS7* a demonstrat expresia normală, dar a redus maturarea și activitatea proteinei ADAMTS7, ducând la clivajul substratului scăzut și migrarea vSMC atenuată.¹⁰¹ În 2015, un studiu asupra șoarecilor predispuși la ateroscleroză (*APOE* -/- și *LDLR* -/-) a constatat că ștergerea *ADAMTS7* a dus la o reducere marcată a formării aterosclerozei, în ciuda nivelurilor comparabile ale conținutului de lipide plasmatice. De asemenea, șoarecii cu deficit de *ADAMTS7* au demonstrat o formare neo-intima redusă după leziuni arteriale, precum și o migrare redusă in vitro a vSMC ca răspuns la factorul de necroză tumorală - α .¹⁰²

Studiile lui ADAMTS7 au stabilit o genă candidată clară cu o biologie plauzibilă pentru promovarea fenotipului aterosclerotic. În plus, datele sugerează că inhibarea ADAMTS7, care are specificitate îngustă de substrat, oferă o nouă strategie terapeutică pentru CAD. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a stabili legături mecanice similare pentru alți loci de risc CAD și pot oferi noi perspective asupra patogenezei CAD și noi ținte terapeutice pentru managementul bolii.

TESTARE GENETICĂ PENTRU BOALA CORONARIANĂ ÎN CADRUL CLINIC

Progrese semnificative în achiziționarea de date genetice umane, împreună cu costul scăzut și disponibilitatea crescută a testelor genetice la punctul de îngrijire, au determinat eforturi considerabile pentru a încorpora informațiile genetice în diagnosticul, prognosticul și gestionarea pacienților cu CAD. În prezent, eforturile sunt concentrate în mare măsură pe identificarea tulburărilor monogenice cum ar fi FH, utilizarea modelelor genetice cu mai multe locusuri pentru evaluarea riscului cardiovascular și aplicarea farmacogenomice pentru a ghida strategiile terapeutice adecvate pentru CAD.

Hipercolesterolemie familială

După cum sa discutat anterior, FH rezultă în mod clasic din mutații ale unei singure gene - de obicei în *LDLR*, *APOB* sau

afectează negativ receptorul LDL și induc creșteri marcate ale LDL-C plasmatic. Boala urmează un model autosomal dominant de moștenire și, dacă nu este tratată, conferă o creștere de peste 8 ori a riscului de CAD pe parcursul vieții.¹⁰³

Există trei seturi diferite de criterii de diagnostic pentru FH și fiecare se bazează în mod variabil pe testarea genetică, istoricul clinic, istoricul familial, stigmatele fizice tipice (adică, xantoamele de tendon) și nivelurile plasmatiche de LDL-C.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Această variabilitate a condus la o gamă largă de estimări de prevalență pentru FH. O analiză din 2012 a aproximativ 70.000 de participanți de la Studiul general de populație de la Copenhaga care folosește un instrument de diagnosticare bazat pe scoruri a dat o estimare a prevalenței FH de 0,73%.¹⁰⁷ Cu toate acestea, antecedentele familiale sunt adesea subraportate, stigmatele fizice pot fi absente, LDL-C nu este evaluat în mod obișnuit (în special la o vârstă fragedă), iar testele genetice sunt rareori folosite. Prin urmare, s-a presupus că FH este subdiagnosticată la nivel de populație, depistarea aparând de obicei la vârsta adultă după ani de expunere la LDL-C crescut și dezvoltarea unei CAD subclinice sau clinice.¹⁰⁸

Estimările prevalenței FH au fost, de asemenea, variabile la

pacienții cu hiperlipidemie cunoscută. Studiile anterioare ale pacienților cu hipercolesterolemie severă (definită ca LDL > 190 mg/dL) au estimat o prevalență a mutației FH între 20% și 80%, în mare parte datorită schemelor de constatare diferite, toate îmbogățindu-se pentru originea monogenă a bolii, adică antecedente familiale pozitive sau caracteristici proeminente la examenul fizic.¹⁰⁹⁻¹¹² Cu toate acestea, într-o analiză din 2016 a 20.485 de participanți multietnici fără CAD, s-a constatat că 1386 aveau hipercolesterolemie severă, dintre care doar 1,7% aveau o mutație pentru FH în *LDLR*, *APOB* sau *PCSK9*. Același studiu a demonstrat că, pentru orice nivel dat de LDL-C, riscul de CAD a fost semnificativ mai mare la purtătorii de mutație FH decât la cei care nu sunt purtători. De exemplu, în subgrupul de pacienți cu LDL între 190 și 200 mg/dL, cei cu o mutație FH au avut șanse crescute de 17 ori pentru CAD, în timp ce cei fără o mutație FH au avut șanse crescute de cinci ori pentru CAD (Fig. 3.2). Printre participanții cu date longitudinale privind măsurătorile seriale ale lipidelor, purtătorii de mutații s-au dovedit a avea o expunere mai mare pe tot parcursul vieții la

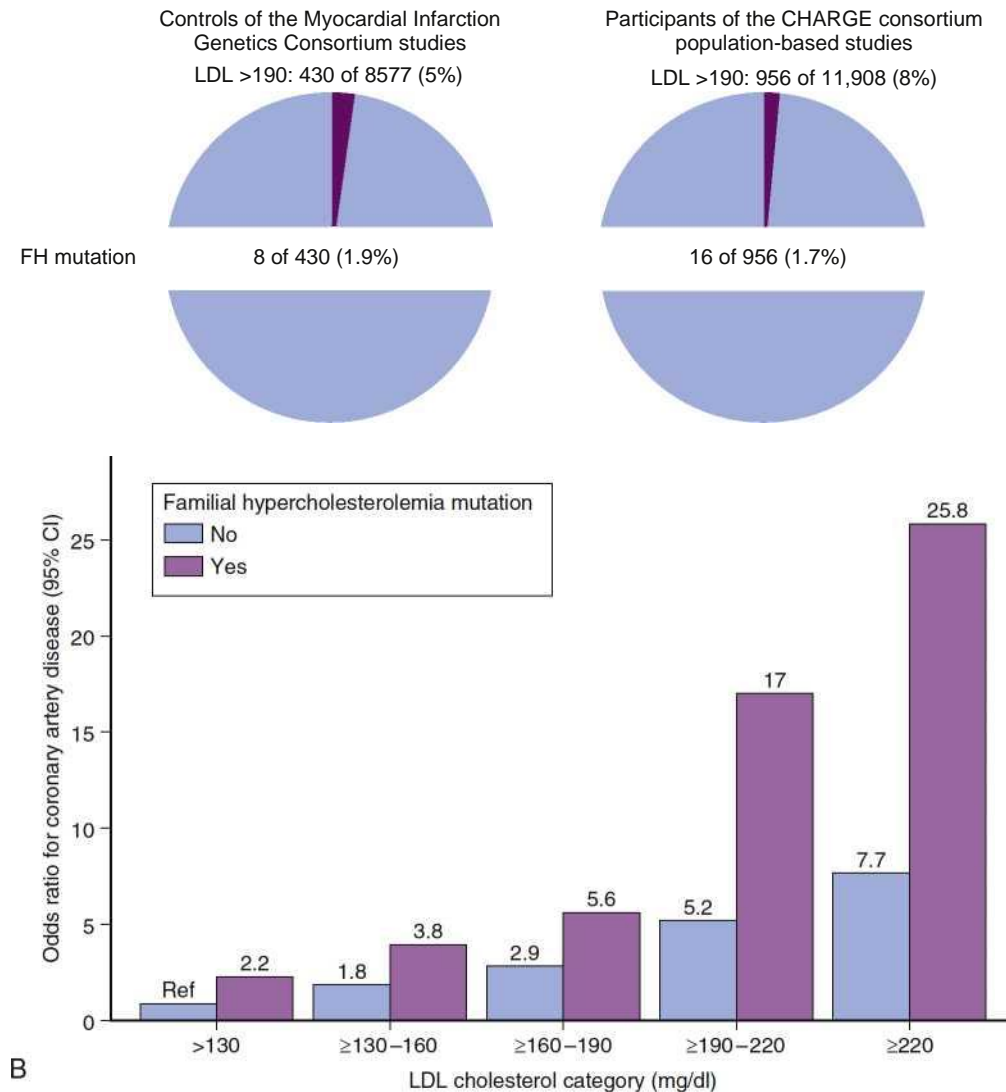


FIG. 3.2 Sequencing familial hypercholesterolemia genes in severe hypercholesterolemia: prevalence and impact. **(A)** Prevalence of a familial hypercholesterolemia (FH) mutation among severely hypercholesterolemic participants. **(B)** Risk of coronary artery disease (CAD) across low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and FH mutations status categories. Odds ratios for CAD were calculated via logistic regression with adjustment for sex, cohort, and principal components of ancestry relative to a reference category of LDL cholesterol < 130 mg/dL without an FH mutation. The *p*-value for mutation carriers versus noncarriers across strata of LDL cholesterol was < 0.0001. The *p* interaction between LDL cholesterol category and mutation status was 0.51. (From Khera AV, Son HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2016;67:2578-2589.)

Colesterolul LDL decât cei care nu sunt purtători, ceea ce reprezintă probabil riscul crescut de CAD la acest subgrup de pacienți.¹¹³ Studiul sugerează că FH poate explica mai puține cazuri de hipercolesterolemie severă decât se estimase anterior. Cu toate acestea, se afirmă, de asemenea, că starea mutației FH conferă o creștere substanțială a riscului de CAD, crescând astfel posibilitatea ca testarea genetică de rutină să fie utilă pentru a scădea povara CAD la nivel de populație.

Scoruri de risc genetic pentru predicția riscului de boală coronariană

Fiecare dintre cele aproape 60 de variante identificate de sensibilitate la CAD conferă un risc mic, dar independent de CAD. Prin urmare, variantele au fost agregate pentru a crea scoruri de risc genetic ponderate pe baza dimensiunilor lor individuale ale efectului, iar scorurile de risc au fost ulterior validate atât în cohortele caz-control, cât și în cohortele CAD prospective. În toate evaluările de validare, un scor de risc genetic mai mare s-a corelat cu un risc crescut de CAD. Mai mult, abilitățile predictive ale scorurilor de risc genetic s-au îmbunătățit de-a lungul timpului odată cu descoperirea și incorporarea unor variante genetice suplimentare asociate CAD.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Evaluarea prospectivă din 2013 a 24.124 de participanți din patru cohorte a demonstrat o asociere pozitivă între un scor de risc genetic pentru CAD - compus din 28 de variante genetice - și evenimentele cardiovasculare incidente pe o perioadă de urmărire de 12 ani. Adăugarea scorului de risc genetic 28-SNP la factorii de risc convenționali pentru CAD și antecedentele familiale a îmbunătățit modest discriminarea riscului de CAD (statistică C 0,856 față de 0,851; $p = 0,0002$) și a reclasificat 12% dintre pacienții cu risc mediu într-o categorie de risc ridicat care justifică terapia cu statine.¹¹⁷

Într-un studiu retrospectiv separat, un scor de risc genetic de 27-SNP pentru CAD a fost aplicat unei cohorte comunitare și a patru populații de studii clinice randomizate de terapie cu statine pentru prevenirea cardiovasculară primară și secundară. Scoruri mai mari de risc genetic au fost asociate cu un risc crescut de CAD la populațiile de prevenție primară și secundară. În plus, pacienții cu cel mai mare risc genetic au obținut cel mai mare beneficiu din terapia cu statine. Mai exact, s-a observat o reducere de 48% a riscului relativ cu terapia cu statine în cel mai înalt terțil de risc genetic, comparativ cu o reducere de 13% a riscului relativ în cel mai mic terțil; Reducerile absolute ale riscului au fost, de asemenea, de peste trei ori mai mari în subgrupurile de risc genetic cel mai mare față de cele mai scăzute pentru CAD.¹¹⁸

Un studiu recent (2016) a analizat, de asemenea, impactul dezvăluirii riscului genetic al pacientului pentru CAD asupra comportamentelor și rezultatelor legate de sănătate. În studiul Myocardial Infarct Genes (MI-GENES), 203 participanți cu risc intermediar pentru CAD au fost randomizați pentru a primi o estimare pe 10 ani a riscului CAD printr-un scor de risc convențional sau un scor de risc genetic convențional plus multilocus. Participanții informați despre riscul lor genetic pentru CAD au avut mai multe șanse să fie inițiați și să rămână aderenți la terapia cu statine (39% vs 22%, $p < 0,01$) și să aibă niveluri mai scăzute de LDL-C ($\sim 9,4$ mg/dL) după 6 luni. De remarcat, nu a existat nicio diferență vizibilă între cele două grupuri în ceea ce privește modificările stilului de viață, cum ar fi dieta sau exercițiile fizice. În plus, dezvăluirea riscului genetic pentru CAD nu a fost asociată cu o creștere a anxietății pacientului.¹¹⁹

În prezent, liniile directe nu aprobă includerea scorurilor de risc genetic multilocus în algoritmi de predicție longitudinală

a riscului de CAD. Datele sugerează că scorurile de risc genetic oferă un beneficiu incremental modest față de factorii de risc convenționali pentru prognosticul riscului de CAD, deși încorporarea noilor loci de risc CAD în aceste modele multivariabile poate îmbunătăți capacitatea de discriminare. Cu toate acestea, există o valoare aparentă în stratificarea riscului genetic pentru a identifica pacienții cel mai probabil să beneficieze de terapia cu statine. În plus, rezultatele studiilor indică faptul că cunoașterea riscului genetic pentru CAD poate motiva utilizarea pe termen scurt de statine. În consecință, sunt necesare studii prospective și studii clinice suplimentare pe orizonturi de timp mai lungi pentru a determina utilitatea finală a instrumentelor genetice multilocus pentru evaluarea riscului de CAD, ghidarea terapiei adecvate și îmbunătățirea comportamentelor și rezultatelor specifice pacientului.

Farmacogenomica

Farmacogenomica implică studiul variabilității determinate genetic în răspunsurile la medicamente și aplicarea datelor genetice relevante pentru a facilita studiul eficacității și siguranței tratamentelor farmacologice. Diferențele moștenite în răspunsurile farmacologice pot reflecta variabilitatea cantității de medicament administrată receptorului țintă (farmacocinetica) sau variabilitatea în cadrul unei ținte de medicament care are ca rezultat răspunsuri diferite la concentrații echivalente de medicament (farmacodinamica). În timp ce multe interacțiuni farmacogenomice cu agenți cardiovasculari au fost interogate, cele mai puternice interacțiuni cu potențial de traducere clinică au fost observate pentru statine, clopidogrel și warfarină.

Influențele genetice asupra eficacității statinei au fost bine studiate prin analize de gene candidate și meta-analize mai mari, obținând semnificație la nivelul întregului genom, cu identificarea a numeroase gene - adică *HMGCR*, *LDLR*, *APOE*, *LPA*, *SORT1* și gene care codifică transportatorii de statine - asociate cu scăderea LDL-C indusă de statine.¹²⁰⁻¹²³ Cu toate acestea, polimorfismele la aceste gene au reprezentat o fracțiune minoră din variabilitatea totală a scăderii LDL-C de către statine și, prin urmare, nu au fost încorporate în utilizarea clinică principală.

În schimb, s-a pus un accent mai mare pe interacțiunile farmacogenomice legate de reacțiile adverse de la terapia cu statine. Variante ale genei *SLCO1B1* au fost asociate cu miopatia asociată simvastatinului la pacienții care iau 80 mg/zi de simvastatină. Deoarece *SLCO1B1* codifică un transportator de statine, presupusul mecanism de toxicitate este reducerea metabolismului simvastatinei, rezultând niveluri crescute de simvastatină circulantă. O creștere de aproape 17 ori a riscului de miopatie a fost observată în rândul purtătorilor homozigoți ai alelei de risc care au primit simvastatină în doze mari.¹²⁴ Cu toate acestea, riscul de toxicitate pare a fi atenuat de doze reduse de simvastatină și a fost observat în mod inconsecvent pentru alte statine mai puternice, cum ar fi atorvastatina și rosuvastatina, care oferă beneficii cardiovasculare robuste, diminuând astfel nevoia de a testa variația genetică a *SLCO1B1*.

Terapia antiplachetă dublă pe termen lung cu aspirină și un antagonist al receptorului P2Y12 este recomandată conform ghidurilor de consens pentru pacienții cu sindroame coronariene acute și pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă după stentarea coronariană.¹²⁵ Clopidogrel, antagonistul prototip al receptorului P2Y12, este un promedicament care necesită activarea de către citocromul P-450 2C19 (CYP2C19). Cu toate acestea, polimorfismele din gena *CYP2C19* au fost asociate cu activitate variabilă a clopidogrelului datorită nivelurilor diferite ale metabolitului activ rezultat al medicamentului. Variantele cu

pierdere a funcției *CYP2C19**2 și *CYP2C19**3 dau naștere la scăderea activității clopidogrelului și la reducerea inhibării trombocitelor.^{126,127} Într-un

analiza pacienților cu sindrom coronarian acut tratați cu clopidogrel în Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarct (TRITON-TIMI) 38, purtătorii a cel puțin o pierdere a funcției ale *CYP2C19* au crescut la punctul final al compozitului *CYP2C19*. moarte cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral și o creștere de trei ori a riscului de tromboză a stentului față de cei care nu sunt purtători. ¹²⁸ O meta-analiză a aproximativ - 10.000 de pacienți tratați cu clopidogrel după PCI și/sau SCA a confirmat această asocieră și a arătat o corelație directă între numărul de alele cu pierdere funcției și riscul de rezultate cardiovasculare adverse. ¹²⁹ Polimorfismele de la o altă genă, *ABCB1*, care codifică un transportor de eflux al clopidogrelului, au fost, de asemenea, asociate cu o activitate redusă a clopidogrelului, deși într-o măsură mai mică decât variantele - *CYP2C19*. ¹³⁰ Invers; o alelă de creștere a funcției *CYP2C19**17 a fost asociată cu o activitate crescută a clopidogrelului și o creștere a complicațiilor hemoragice. ¹³¹

Sunt disponibile sisteme la punctele de îngrijire pentru testarea genetică, iar datele retrospective sugerează o inhibare a trombocitelor îmbunătățită și rezultate clinice mai bune utilizând o strategie terapeutică ghidată de cunoașterea genotipului *CYP2C19*. ¹³²⁻¹³⁴ Cu toate acestea, dezvoltarea unor inhibitori P2Y12 mai noi și mai puternici - adică prasugrel și ticagrelor - neafecțată de variația *CYP2C19* pune sub semnul întrebării nevoia actuală și viitoare de testare genetică în acest context clinic. ^{135 - 136} În curs de desfășurare, inițierea antiplachetă adaptată pentru a reduce rezultatele din cauza scăderii răspunsului la clopidogrel după intervenția coronariană percutanată (TAILOR-PCI) și a rezultatelor pacientului după studiile de genetică PCI primară (POPular) vor evalua prospectiv beneficiile genotipării *CYP2C19* pentru selectarea terapiei adecvate cu inhibitor ^{37 P}, ^{2Y1238}

Povara tot mai mare a bolii coronariene concomitente și a fibrilației atriale merită o combinație de terapie antiplachetă și anticoagulantă pentru a atenua riscurile de tromboză coronariană și, respectiv, tromboembolism venos. Liniile directoare consensuale promovează acum combinații și durate dependente de situație ale aspirinei, inhibitorului P2Y12 și terapiei anticoagulante orale pentru a echilibra beneficiul antitrombotic net al acestor agenți cu riscurile lor inerente pentru inducerea complicațiilor hemoragice. ¹³⁹ Warfarina este un antagonist al vitaminei K care acționează prin inhibarea complexului de vitamina K epoxid reductază (*VKORC1*) și a rămas piatra de temelie a terapiei anticoagulante orale de peste 50 de ani. Warfarina are o fereastră terapeutică îngustă care necesită o monitorizare atentă a raportului internațional normalizat (INR) pentru a echilibra eficacitatea și siguranța anticoagulantă. Variațiile genei care codifică ținta warfarinei (*VKORC1*) și ale genei care codifică pentru un metabolizator al warfarinei (*CYP2C9*) au fost asociate cu o sensibilitate crescută la warfarină și o predispoziție la complicații ale sângerării. ¹⁴⁰ Trei studii clinice separate au evaluat eficacitatea dozării warfarinei ghidate de genotip pentru a reduce timpul necesar pentru a obține un INR terapeutic și pentru a optimiza proporția de timp petrecut în intervalul terapeutic. În timp ce două studii au arătat beneficii minime sau deloc ale unei abordări ghidate de genotip față de un algoritm clinic optimizat care utilizează verificări INR mai frecvente, un al treilea studiu a dat rezultate superioare cu o abordare ghidată de genotip față de standardul de îngrijire pentru reducerea timpului până la INR terapeutic și maximizarea timpului petrecut în intervalul terapeutic. ¹⁴¹⁻¹⁴³ Studiile sugerează că testarea genetică poate ajuta la dozarea optimă a warfarinei, deși beneficiile marginale ale ghidării genotipului pot

fi atenuate de testarea INR mai frecventă.

Noile anticoagulante orale precum trombina directă și inhibitorii factorului Xa sunt alternative la antagoniștii vitaminei K și oferă potențialul de a ocoli variația genetică menționată mai sus care predispune la răspunsul inconsecvent la warfarină. În comparație cu warfarina, acești agenți au demonstrat o eficacitate neinferioară în studiile clinice randomizate la pacienții cu fibrilație atrială și chiar un profil general favorabil de siguranță, deși cu o ușoară creștere a riscului de sângerare gastrointestinală. ¹⁴⁴ O analiză de subgrup genetic prespecificată a studiului privind anticoagularea eficientă cu factor Xa următoarea generație în fibrilația atrială-tromboliza în infarctul miocardic (ENGAGE AF-TIMI) 48 a evaluat profilul de siguranță diferențial al pacienților tratați cu warfarină și edoxaban, stratificat după genotipul sensibilității la warfarină. În special, pacienții clasificați ca respondenți la warfarină „sensibili” și „foarte sensibili” – pe baza genotipării *VKORC1* și *CYP2C9* – au avut mai puține complicații hemoragice la edoxaban decât la warfarină în primele 90 de zile ale studiului. Aceste descoperiri sugerează utilitatea testelor genetice pentru identificarea pacienților cu risc crescut de sângerare cu warfarină și beneficiul timpuriu al siguranței terapiei cu edoxaban față de warfarină în acest subgrup. ¹⁴⁵

Exemplele anterioare indică potențialul testării genetice de a facilita managementul medical optim al CAD prin maximizarea eficacității și siguranței agenților farmacologici cheie cu date solide pentru prevenirea progresiei aterosclerozei coronariene. În timp ce agenții farmacologici alternativi, cu potență mai mare din fiecare clasă pot evita necesitatea testelor genetice de rutină, studiile actuale și viitoare vor continua să determine utilitatea netă a ghidării genotipului pentru selectarea și dozarea farmacoterapiilor CAD adecvate.

CONCLUZII

Apariția studiilor de asocieră genetică la scară largă și a experimentelor de randomizare mendeliană a permis recunoașterea a numeroși loci de susceptibilitate la CAD, discernământul între factorii de risc cauzali și noncauzali și identificarea de noi mecanisme biologice implicate în patogeneza aterosclerozei coronariene. Tehnologiile de secvențiere de ultimă generație, care permit interogarea întregului genom, sunt acum disponibile la un cost rezonabil și pot facilita descoperirea suplimentară a genelor. Mai mult, studiile interacțiunilor genă-mediul pot elucida în continuare ereditabilitatea încă neexplicată a CAD. Studiile viitoare vor continua tranziția de la descoperirea genelor la traducerea clinică, într-un efort de a rafina schemele de stratificare a riscului și de a oferi strategii terapeutice mai adaptate pentru prevenirea primară și secundară a CAD.

Referințe

- Gertler MM, Garn SM, White PD: Candidații tineri pentru boala coronariană, *JAMA* 147:621-625, 1951.
- Thomas CB, Cohen BH: Apariția familială a hipertensiunii și a bolii arterelor coronare, cu observații referitoare la obezitate și diabet, *Ann Intern Med* 42:90-127, 1955.
- White PD: Genes, the heart and destiny, *N Engl J Med* 256:965-969, 1957.
- Lloyd-Jones DM, și colab.: Boala cardiovasculară parentală ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare la adulții de vârstă mijlocie: un studiu prospectiv al părinților și al descendenților, *JAMA* 291:2204-2211, 2004.
- Zdravkovic S, Wienke A, Pederson NL, și colab.: Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins, *J Intern Med* 252:247-254, 2002.
- Nora JJ, Lortscher RH, Spangler RD și colab.: Studiu genetic-epidemiologic al bolii cardiace ischemice cu debut precoce, *Circulation* 61:503-508, 1980.
- Nambodiri KK, Kaplan EB, Heuch I, și colab.: Studiul de familie al clinicilor de cercetare în colaborare cu lipide: determinanți biologici și culturali ai asemănării familiale pentru lipidele plasmatică și proteinele lipo, *Genet epidemiol* 2:227-254, 1985.
- Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, et al.: Genetic and environment influences on serum lipid levels in twins, *N Engl J Med* 328:1150-1156, 1993.
- Havlik RJ, Garrison RJ, Feinleib M, et al.: Blood pressure aggregation in families, *Am J Epidemiol* 110:304-312, 1979.

10. Levy D, DeStefano AL, Levy MG, și colab.: Evidence for a gene influencing blood pressure on - chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study, *Hypertension* 36:477-483, 2000.
11. Barroso I: Genetica diabetului de tip 2, *Diabet Med* 22:517-535, 2005.
12. Stitzel NO, MacRae CA: O abordare clinică a bolii coronariene premature moștenite, *Circ Cardiovasc Genet* 7:558-564, 2014.
13. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES: Cartografierea genetică în boala umană, *Science* 322:881-888, 2008.
14. Nikpay M, Goel A, Won HH și colab.: O meta-analiză cuprinzătoare de 1.000 de genomi bazată pe asociere la nivel de genom a bolii coronariene, *Nat Genet* 47:1121-1130, 2015.
15. Peloso GM, și colab.: Asocierea variantelor de secvență de codificare cu frecvență joasă și rare cu lipidele din sânge și boala coronariană la 56.000 de albi și negri, *Am J Hum Genet* 94:223-232, 2014.
16. Lange LA, Hu Y, Zhang H și colab.: Secvențierea întregului exom identifică variante de codare rare și de joasă frecvență asociate cu colesterolul LDL, *Am J Hum Genet* 94:233-245, 2014.
17. Cole CB, Nikpay M, McPherson R: Interacțiunea genă-mediu în dislipidemie, *Curr Opin Lipidol* 26:133-138, 2015.
18. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH: Hipercolesterolemia monogenă: noi perspective în patogeneză și tratament, *J Clin Invest* 111:1795-1803, 2003.
19. Lehrman MA, Schneider WJ, Sudhof TC, și colab.: Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination delete exons coding transmembrane and cytoplasmic domains, *Science* 227:140-146, 1985.
20. Brown MS, Goldstein JL: O cale mediată de receptor pentru homeostazia colesterolului, *Science* 232:34-47, 1986.
21. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, și colab.: Asociere între o mutație specifică a apolipoproteinei B și apolipoproteina B-100 defectuoasă familială, *Proc Natl Acad Sci USA* 86:587-591, 1989.
22. Abifadel M, Varret M, Rabes JP și colab.: Mutații în PCSK9 cauzează hipercolesterolemie autosomal dominantă, *Nat Genet* 34:154-156, 2003.
23. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, și colab.: Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolii coronariene, *N Engl J Med* 354:1264-1272, 2006.
24. Soutar AK, Naoumova RP: Hipercolesterolemia autotomal recesiv, *Semin Vasc Med* 4:241-248, 2004.
25. Salen G, Shefer S, Nguyen L, și colab.: Stitosesterolemia, *J Lipid Res* 33:945-955, 1992.
26. Berge KE, Tian H, Graf GA și colab.: Acumularea colesterolului dietetic în sitosterolemia cauzată de mutații în transportatorii ABC adiacenți, *Science* 290:1771-1775, 2000.
27. Lee MH, Lu K, Hazard S și colab.: Identificarea unei gene, ABCG5, importantă în reglarea absorbției colesterolului alimentar, *Nat Genet* 27:99-103, 2001.
28. Wang L, Fan C, Topol SE și colab.: Mutația MEF2A într-o tulburare ereditară cu caracteristici ale bolii arterelor coronare, *Science* 302:1578-1581, 2003.
29. Weng L, Rao S, Topol EJ și colab.: Lack of MEF2A mutations in coronary artery disease, *J Clin Invest* 115:1016-1020, 2005.
30. Altshuler D, Hirschhorn JN: Variante de secvență MEF2A și boala coronariană: o schimbare a inimii? *J Clin Invest* 115:831-833, 2005.
31. Consorțiul Internațional HapMap, Frazer KA, Ballinger DG și colab.: O hartă a haplotipului uman de a doua generație de peste 3,1 milioane de SNP, *Nature* 449:851-861, 2007.
32. Dudbridge F, Gusnanto A: Estimarea pragurilor de semnificație pentru scanările de asociere la nivel de genom, *Genet Epidemiol* 32:227-234, 2008.
33. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N și colab.: O alelă comună pe cromozomul 9 asociată cu boala coronariană, *Science* 316:1488-1491, 2007.
34. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al.: A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarct, *Science* 316:1491-1493, 2007.
35. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, și colab.: Genomewide association analysis of coronary artery disease, *N Engl J Med* 357:443-453, 2007.
36. Chan K, Patel RS, Newcombe P și colab.: Asocierea dintre locusul cromozomului 9p21 și sarcina bolii coronariene angiografice: o meta-analiză colaborativă, *J Am Coll Cardiol* 61:957-970, 2013.
37. Smith JG, Melander O, Lovkvist H și colab.: Variante genetice comune pe cromozomul 9p21 conferă risc de accident vascular cerebral ischemic: un studiu de asociere genetică la scară largă, *Circ Cardiovasc Genet* 2:159-164, 2009.
38. Anderson CD, Biffi A, Rost NS și colab.: Cromozomul 9p21 în accidentul vascular cerebral ischemic: structura populației și meta-analiză, *Stroke* 41:1123-1131, 2010.
39. Bown MJ, Braund PS, Thompson J și colab.: Asocierea dintre locusul de risc al bolii coronariene pe cromozomul 9p21.3 și anevrismul aortei abdominale, *Circ Cardiovasc Genet* 1:39-42, 2008.
40. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Magnusson KP și colab.: Aceeași variantă de secvență pe 9p21 se asociază cu infarctul miocardic, anevrism de aortă abdominală și anevrism intracranian, *Nat Genet* 40:217-224, 2008.
41. Cluett C, McDermott MM, Guralnik J, și colab.: Alela 9p21 de risc de infarct miocardic crește riscul de boală arterială periferică la persoanele în vârstă, *Circ Cardiovasc Genet* 2:347-353, 2009.
42. Consorțiul de genetică a infarctului miocardic, Kathiresan S, Voight BF și colab.: Asocierea la nivel de genom a infarctului miocardic cu debut precoce cu polimorfisme cu un singur nucleotid și variante de număr de copii, *Nat Genet* 41:334-341, 2009.
43. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, și colab.: Analiza de asociere la scară largă identifică 13 noi loci de susceptibilitate pentru boala coronariană, *Nat Genet* 43:333-338, 2011.
44. Consorțiul de genetică a bolii coronariene (CAD): Un studiu de asociere la nivelul întregului genom la europeni și sud-asiatici identifică cinci noi loci pentru boala coronariană, *Nat Genet* 43:339-344, 2011.
45. Consorțiul CARDIoGRAMplusC4D, Deloukas P, Kanoni S și colab.: Analiza de asociere la scară largă identifică noi loci de risc pentru boala coronariană, *Nat Genet* 45:25-33, 2013.
46. Tregouet DA, König IR, Erdmann J și colab.: Studiul de asociere a haplotipului la nivel de genom identifică grupul de gene SLC22A3-LPAL2-LPA ca un loc de risc pentru boala coronariană, *Nat Genet* 41:283-285, 2009.
47. Schork NJ, Murray SS, Frazer KA și colab.: Common vs. rare allele hypotheses for complex diseases, *Curr Opin Genet Dev* 19:212-219, 2009.
48. Diabet Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, et al.: Analiza de asociere la nivel de genom identifică loci pentru diabetul de tip 2 și nivelurile de trigliceride, *Science* 316:1331-1336, 2007.
49. Orho-Melander M, Melander O, Guiducci C și colab.: Varianta comună missense în gena proteinei de reglare a glucozinazei este asociată cu creșterea trigliceridelor plasmatice și a proteinei C reactivă, dar cu concentrații mai scăzute de glucoză a jeun, *Diabetes* 57:3112-3121, 2008.
50. Raimondo A, Rees MG, Gloyn AL: Glucocinase regulatory protein: complexity at the crossroads of trigliceride and glucose metabolism, *Curr Opin Lipidol* 26:88-95, 2015.
51. Teslovich TM, et al.: Relevanța biologică, clinică și populațională a 95 de loci pentru lipidele din sânge, *Nature* 466:707-713, 2010.
52. Consorțiul Global Lipids Genetics, Willer CJ, Schmidt EM și colab.: Descoperirea și rafinarea loci asociate cu nivelurile de lipide, *Nat Genet* 45:1274-1283, 2013.
53. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V și colab.: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică opt loci asociați cu tensiunea arterială, *Nat Genet* 41:666-676, 2009.
54. Levy D, Ehret GB, Rice K și colab.: Studiul de asociere la nivel de genom al tensiunii arteriale și hipertensiunii, *Nat Genet* 41:677-687, 2009.
55. Consorțiul Internațional pentru Studii de Asociere a Genomelor Tensiunii arteriale, Ehret GB, Munroe PB și colab.: Variante genetice în căile noi influențează tensiunea arterială și riscul de boli cardiovasculare, *Nature* 478:103-109, 2011.
56. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF și colab.: Studiul de asociere la nivel de genom identifică șase loci noi care influențează presiunea pulsului și presiunea arterială medie, *Nat Genet* 43:1005-1011, 2011.
57. Wellcome Trust Case Control Consortium, et al.: Studiul de asociere la nivelul genomului a 14.000 de cazuri de șapte boli comune și 3.000 de controale partajate, *Nature* 447:661-678, 2007.
58. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM și colab.: Analiza de asociere la scară largă oferă perspective asupra arhitecturii genetice și fiziopatologiei diabetului de tip 2, *Nat Genet* 44:981-990, 2012.
59. Raj SM, Howson JM, Walker NM și colab.: Nicio asociere a locului de diabet de tip 2 cu tipul 1 diabet, *Diabetologia* 52:2109-2116, 2009.
60. Winkler C, Raab J, Gallert H și colab.: Lipsa asocierii genotipurilor de susceptibilitate a diabetului de tip 2 și a greutății corporale asupra dezvoltării autoimunității insulare și a diabetului de tip 1, *PLoS One* 7:e35410, 2012.
61. Ridker PM, Pare G, Parker A și colab.: Loci legate de căile sindromului metabolic, inclusiv LEPR, HNF1A, IL6R și GSKR, se asociază cu proteina C reactivă din plasmă: Studiul privind sănătatea genomului femeilor, *Am J Hum Genet* 82:1185-1192, 2008.
62. Elliott P, Chambers JC, Zhang W și colab.: Loci genetici asociați cu nivelurile de proteină C-reactivă și riscul de boală coronariană, *JAMA* 302:37-48, 2008.
63. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M și colab.: Meta-analiza studiilor de asociere la nivel de genom la > 80.000 de subiecți identifică loci multipli pentru nivelurile de proteină C-reactivă, *Circulation* 123:731-738, 2011.
64. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A și colab.: Factori de risc în dezvoltarea bolii coronariene - experiență de urmărire de șase ani. Studiul Framingham, *Ann Intern Med* 55:33-50, 1961.
65. Evans DM, Davey Smith G: Randomizare mendeliană: noi aplicații în epoca viitoare a cauzalității fără ipoteze, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 16:327-350, 2015.
66. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al.: Plasma HDL colesterol și riscul de infarct miocardic: un studiu de randomizare mendeliană, *Lancet* 380:572-580, 2012.
67. Myocardial Infarct Genetics Consortium, I: Inactivating mutations in NPC1L1 and protect from coronary heart disease, *N Engl J Med* 371:2072-2082, 2014.
68. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, și colab.: Efectul alocării natural aleatorii pentru scăderea colesterolului lipoproteinelor cu densitate scăzută asupra riscului de boală coronariană mediată de polimorfisme în NPC1L1, HMGCR sau ambele: un studiu de randomizare mendeliană factorială 2 x 2, *J Am Coll Cardiol*, 65:151555.
69. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colab.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după - sindrom coronar acut, *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
70. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G și colab.: Trigliceridele și riscul de boală coronariană: 10.158 de cazuri incidente printre 262.525 de participanți la 29 de studii prospective occidentale, *Circulation* 115:450-458, 2007.
71. Rubins HB, Robins SJ, Collins D și colab.: Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbați cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate.
72. Keech A, Simes RJ, Barter P, și colab.: Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul FIELD): studiu controlat randomizat, *Lancet* 366:1849-1861, 2005.
73. Grupul de studiu ACCORD, Ginsberg HN, Elam MB și colab.: Efectele terapiei combinate cu lipide în tip 2 diabet zaharat, *N Engl J Med* 362:1563-1574, 2010.
74. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia, *N Engl J Med* 367:309-318, 2012.
75. Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittrup HH și colab.: Deficiență de lipoprotein lipază heterozigotă: frecvență în populația generală, efect asupra nivelurilor lipidelor plasmatice și riscul de boală cardiacă ischemică, *Circulation* 96:1737-1744, 1997.
76. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Abildgaard S, și colab.: O substituție comună (Asn291Ser) în lipoprotein lipază este asociată cu risc crescut de boală cardiacă ischemică, *J Clin Invest* 99:1606-1613, 1997.
77. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Mutații ale lipoprotein lipazei, lipide și lipoproteine plasmatice și risc de boală cardiacă ischemică: O meta-analiză, *Circulation* 99:2901-2907, 1999.
78. Do R, Stitzel NO, Won HH și colab.: Secvențierea exomului identifică alele rare LDLR și APOA5 care conferă risc de infarct miocardic, *Nature* 518:102-106, 2015.
79. Pollin TI, Damcott CM, Shen H și colab.: O mutație nulă în APOC3 uman conferă un profil favorabil al lipidelor plasmatice și o cardioprotecție aparentă, *Science* 322:1702-1705, 2008.
80. Grupul de lucru TG și HDL al Proiectului de secvențiere a exomelor, Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge, Crosby J, Peloso GM și colab.: Mutații cu pierdere a funcției în APOC3, trigliceride și boli coronariene, *N Engl J Med* 371:22-31, 2014.
81. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG și colab.: Mutații cu pierdere a funcției în APOC3 și risc de boală vasculară ischemică, *N Engl J Med* 371:32-41, 2014.
82. Folsom AR, Peacock JM, Demerath E și colab.: Variația ANGPTL4 și riscul de boală coronariană: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități, *Metabolism* 57:1591-1596, 2008.
83. Do R, Willer CJ, Schmidt EM și colab.: Variante comune asociate cu trigliceridele plasmatice și riscul de boală coronariană, *Nat Genet* 45:1345-1352, 2013.
84. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al.: Concentrația de lipoproteine (a) și riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate nonvasculară, *JAMA* 302:412-423, 2009.
85. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC și colab.: Variante genetice asociate cu nivelul de lipoproteine Lp(a) și boala coronariană, *N Engl J Med* 361:2518-2528, 2009.
86. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R și colab.: Lipoproteina (a) crescută genetic și risc crescut de infarct miocardic, *JAMA* 301:2331-2339, 2009.
87. Lieb W, Jansen H, Loley C și colab.: Predispoziția genetică la o tensiune arterială crescută crește riscul de boală coronariană, *Hypertension* 61:995-1001, 2013.
88. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al.: Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease, *JAMA* 302:1993-2000, 2009.
89. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC și colab.: Asocierea mutațiilor cu pierdere a funcției în gena ABCA1 cu niveluri de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate și risc de boală cardiacă ischemică, *JAMA* 299:2524-2532, 2008.
90. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, și colab.: Efectele tetracetrapii la pacienții cu risc crescut de evenimente coronare, *N Engl J Med* 357:2109-2122, 2007.
91. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M și colab.: Efectele dalcetrapii la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent, *N Engl J Med* 367:2089-2099, 2012.
92. Eli Lilly and Company: Lilly va întrerupe dezvoltarea evacetrapii pentru boala cardiovasculară aterosclerotică cu risc ridicat. <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=936130>. Accesat 2016.
93. Investigatorii AIM-HIGH, Boden WE, Probstfield JL, și colab.: Niacină la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine, *N Engl J Med* 365:2255-2267, 2011.
94. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R și colab.: Efectele niacinei cu eliberare prelungită cu larpiprant la pacienții cu risc ridicat, *N Engl J Med* 371:203-212, 2014.
95. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM și colab.: Proteina C-reactivă și alți markeri circulanți ai inflamației în predicția bolii coronariene, *N Engl J Med* 350:1387-1397, 2004.
96. Shah T, Casas JP, Cooper JA și colab.: Evaluarea critică a măsurării CRP pentru predicția evenimentelor de boală coronariană: date noi și revizuire sistematică a 31 de cohorte prospective, *Int J Epidemiol* 38:217-231, 2009.
97. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, și colab.: Proteina C reactivă genetică și boala vasculară ischemică, *N Engl J Med* 359:1897-1908, 2008.
98. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), Wensley F, Gao P, și colab.: Asociația dintre proteina C reactivă și boala coronariană: analiza de randomizare mendeliană bazată pe datele individuale ale participanților, *BMJ* 342:d548, 2011.

99. Schick UM, Auer PL, Bis JC și colab.: Asocierea secvențelor exomului cu nivelurile de proteină C-reactivă în plasmă la > 9000 de participanți, *Hum Mol Genet* 24:559-571, 2015.
100. Reilly MP, Li M, He J și colab.: Identificarea ADAMTS7 ca un locus nou pentru roza aterosclei coronariene și asocierea ABO cu infarctul miocardic în prezența rozei aterosclei coronariene: două studii de asociere la nivelul genomului, *Lancet* 377:383-392, 2011.
101. Pu X, Xiao Q, Kiechl S și colab.: clivajul ADAMTS7 și migrarea celulelor musculare netede vasculare sunt afectate de o variantă asociată cu boala coronariană, *Am J Hum Genet* 92:366-374, 2013.
102. Bauer RC, Tohyama J, Cui J și colab.: Knockout of Admts7, un nou locus al bolii coronariene la om, reduce ateroscleroza la șoareci, *Circulation* 131:1202-1213, 2015.
103. Umans-Eckenhausen MA, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, și colab.: Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population, *Circulation* 106:3031-3036, 2002.
104. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC și colab.: Diagnostic heterozigot familial hipercolesterolemia folosind noi criterii practice validate de genetica moleculară, *Am J Cardiol* 72:171-176, 1993.
105. Risc de boală coronariană letală în hipercolesterolemia familială. Scientific Steering Committee în numele Simon Broome Register Group, *BMJ* 303:893-896, 1991.
106. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, și colab.: Hipercolesterolemia familială este subdiagnosticată și subtrată în populația generală: îndrumări pentru clinicieni pentru prevenirea bolii coronariene: declarație de consens a Societății Europene de Ateroscleroză, *Eur Heart J* 34:3478-3490a, 2013.
107. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, și colab.: Hipercolesterolemia familială în populația generală daneză: prevalență, boală coronariană și medicamente pentru scăderea colesterolului, *J Clin Endocrinol Metab* 97:3956-3964, 2012.
108. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, și colab.: Relația dintre scorul anului de colesterol și severitatea aterosclerozei calcice și depunerea de țesut în hipercolesterolemia familială homozigotă, *Am J Cardiol* 77:575-580, 1996.
109. Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW și colab.: Protocolul de screening genetic pentru hipercolesterolemia familială care include defecte de splicing oferă o rată îmbunătățită de detecție a mutațiilor, *Atherosclerosis* 182:331-340, 2005.
110. Civeira F, Ros E, Jarauta E, și colab.: Comparație între diagnosticul genetic versus clinic în hipercolesterolemia familială, *Am J Cardiol* 102:1187-1193, 2008.
111. Taylor A, Wang D, Patel K și colab.: Rata și spectrul de detecție a mutațiilor la pacienții cu hipercolesterolemie familială în proiectul pilot în cascadă din Regatul Unit, *Clin Genet* 77:572-580, 2010.
112. Ahmad Z, Adams-Huet B, Chen C și colab.: Prevalența scăzută a mutațiilor în loci cunoscuți pentru hipercolesterolemia dominantă auto somală într-o cohortă de pacienți multietnici, *Circ Cardiovasc Genet* 5:666-675, 2012.
113. Khara AV, Won HH, Peloso GM și colab.: Randamentul diagnosticului și utilitatea clinică a secvențierii genelor de hipercolesterolemie familială la pacienții cu hipercolesterolemie severă, *J Am Coll Cardiol* 67:2578-2589, 2016.
114. Davies RW, Dandona S, Stewart AF și colab.: Predicția îmbunătățită a bolilor cardiovasculare bazată pe un panou de polimorfisme de un singur nucleotid identificate prin studii de asociere la nivel de genom, *Circ Cardiovasc Genet* 3:468-474, 2010.
115. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, și colab.: Un scor genetic de risc multilocus pentru boala coronariană: analize de caz-control și prospective de cohortă, *Lancet* 376:1393-1400, 2010.
116. Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL și colab.: Scoruri de risc genetic multilocus pentru predicția bolilor coronariene, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:2267-2272, 2013.
117. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al.: Predicția riscului genetic și o strategie de screening a riscului în 2 etape pentru boala coronariană, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:2261-2266, 2013.
118. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG și colab.: Riscul genetic, evenimentele de boală coronariană și -beneficiul clinic al terapiei cu statine: o analiză a studiilor de prevenire primară și secundară, *Lancet* 385:2264-2271, 2015.
119. Kullo IJ, Jouni H, Austin EE și colab.: Incorporarea unui scor de risc genetic în estimările riscului de boală coronariană: efect asupra nivelurilor de colesterol din lipoproteine cu densitate scăzută (procesul clinic MI-GENES), *Circulation* 133:1181-1188, 2016.
120. Medina MW, Gao F, Ruan W și colab.: Alternative splicing of 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductazei este asociată cu răspunsul plasmatic al colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă la simvas tatin, *Circulation* 118:355-362, 2008.
121. Polisecki E, Muallem H, Maeda N și colab.: Variație genetică la receptorul LDL și loci genei reductazei HMG-CoA, nivelurile lipidelor, răspunsul la statine și incidența bolilor cardiovasculare în PROSPER, *Atherosclerosis* 200:109-114, 2008.
122. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM și colab.: Interacțiuni între polimorfismele genetice comune în ABCG5/G8 și CYP7A1 asupra răspunsului de scădere a colesterolului LDL la atorvastatin, *Atherosclerosis* 175:287-293, 2004.
123. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, et al.: Meta-analiză farmacogenetică a studiilor de asociere la nivel de genom a răspunsului colesterolului LDL la statine, *Nat Commun* 5:5068, 2014.
124. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S și colab.: Variante SLCO1B1 și miopatie indusă de statine - studiu la nivel de genom, *N Engl J Med* 359:789-799, 2008.
125. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al.: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol*, 62011108, 62011108.
126. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP și colab.: Asocierea genotipului citocromului P450 2C19 cu efectul antiplachetar și eficacitatea clinică a terapiei cu clopidogrel, *JAMA* 302:849-857, 2009.
127. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL și colab.: Dozarea clopidogrelului pe baza genotipului CYP2C19 și efectul asupra reactivității trombocitelor la pacienții cu boală cardiovasculară stabilă, *JAMA* 306:2221-2228, 2011.
128. Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab.: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel, *N Engl J Med* 360:354-362, 2009.
129. Mega JL, Simon T, Collet JP și colab.: Genotipul CYP2C19 cu funcție redusă și riscul de rezultate clinice adverse în rândul pacienților tratați cu clopidogrel predominant pentru PCI: o meta analiză, *JAMA* 304:1821-1830, 2010.
130. Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab.: Variante genetice în ABCB1 și CYP2C19 și rezultate cardiovasculare după tratamentul cu clopidogrel și prasugrel în studiul TRITON-TIMI 38: o analiză farmacogenetică, *Lancet* 376:1312-1319, 2010.
131. Sibbing D, Koch W, Gebhard D și colab.: Varianta alelică a citocromului 2C19*17, agregarea trombocitelor, evenimentele de sângerare și tromboza stentului la pacienții tratați cu clopidogrel cu plasmare de stent coronarian, *Circulation* 121:512-518, 2010.
132. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB și colab.: Prasugrel vs. clopidogrel pentru citocromul P450 2C19 - subgrupuri genotipizate: integrarea datelor trial TRITON-TIMI 38, *J Thromb Haemost* 8:1678-1684, 2010.
133. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, și colab.: Testare genetică la punctul de îngrijire pentru personalizarea tratamentului antiplachetar (GENA RAPIDĂ): un studiu prospectiv, randomizat, de dovadă a conceptului, *Lancet* 379:1705-1711, 2012.
134. Xie X, Ma YT, Yang YN și colab.: Terapie antiplachetă personalizată conform genotipului CYP2C19 după intervenția coronariană percutanată: un studiu de control randomizat, *Int J Cardiol* 168:3736-3740, 2013.
135. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, și colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 357:2001-2015, 2007.
136. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.: Ticagrelor versus clopidogrel în pacienți cu acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 361:1045-1057, 2009.
137. Clinica Mayo. Terapie antiplachetă personalizată în urma PCI (TAILOR-PCI). <https://ClinicalTrials.gov/NCT01742117>. Accesat 2016.
138. Bergmeijer TO, Janssen PW, Schipper JC și colab.: Terapie antiplachetă ghidată de genotip CYP2C19 la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST - rațiunea și proiectarea rezultatului pacientului după studiul de genetică PCI primar (POPular), *Am Heart J* 168:16-22, e 1201.
139. Lip GY, Windecker S, Huber K, și colab.: Managementul terapiei antitrombotice la pacienții cu fibrilație atrială care se prezintă cu sindrom coronarian acut și/sau care suferă intervenții coronariene sau valvulare percutanate: un document de consens comun al Grupului de lucru privind tromboza Societății Europene de Cardiologie, Asociația Europeană de Ritm Inimă a Asociației Europene de Intervenție Percutană și Cardiovasculară (EHRA) Association of Acute Cardiac Care (ACCA) aprobată de Heart Rhythm Society (HRS) și Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), *Eur Heart J* 35:3155-3179, 2014.
140. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al.: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data, *N Engl J Med* 360:753-764, 2009.
141. Kimmel SE, French B, Kasner SE și colab.: A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing, *N Engl J Med* 369:2283-2293, 2013.
142. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, și colab.: Un studiu randomizat de dozare ghidată de genotip de acenocumarol și fenprocumon, *N Engl J Med* 369:2304-2312, 2013.
143. Pirmohamed M, și colab.: Un studiu randomizat de dozare a warfarinei ghidată de genotip, *N Engl J Med* 369:2294-2303, 2013.
144. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E și colab.: Comparație între eficacitatea și siguranța noilor anticoagulante orale cu warfarină la pacienții cu fibrilație atrială: o meta-analiză a studiilor randomizate, *Lancet* 383:955-962, 2014.
145. Mega JL, Walker JR, Ruff CT și colab.: Genetica și răspunsul clinic la warfarină și edoxaban: constatări ale studiului randomizat, dublu-orb ENGAGE AF-TIMI 48, *Lancet* 385:2280-2287, 2015.

Mecanisme de bază ale aterosclerozei

Magnus Back și Goran K. Hansson



INTRODUCERE, 45

INIȚIAREA ATEROSCLEROZEI, 45

INFLAMAȚIA ATEROSCLEROZĂ ȘI

ACTIVAREA IMUNĂ, 45 Inflamatorii și antiinflamatorii

Proteine, 47

Mediatori lipidici ai inflamației și

rezoluției, 48

Căi de semnalizare inflamatorie intracelulară, 49

CALIFICARE, 51

Căile intracelulare de calcificare vasculară, 51

Căile extracelulare de calcificare

vasculară, 51

PLACA VULNERABĂ, 52

Ruperea plăcii, 52

Eroziunea plăcii, 53

Hemoragia intraplaacă, 53

REZUMAT ȘI CONCLUZII, 54

REFERINȚE, 54

INTRODUCERE

Ateroscleroza este un proces inflamator cronic declanșat de acumularea de particule de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) care conțin colesterol în peretele arterial.^{1,2} Factorii etiologici majori includ hiperlipidemia, hipertensiunea, diabetul și fumatul, despre care se crede că inițiază și promovează inflamația vasculară. Noțiunea de ateroscleroză ca boală inflamatorie a apărut pe baza observărilor de activare imună și semnalizare inflamatorie în leziunile aterosclerotice umane, biomarkeri inflamatori ca factori de risc independenți pentru evenimente cardiovasculare și o activare imună indusă de LDL.

Utilizarea modelelor animale de ateroscleroză, cum ar fi iepurii hiperlipidemici și șoarecii lipsiți de apolipoproteina E (ApoE^{-/-}) fie de receptorul LDL (LDLr^{-/-}), a oferit o perspectivă mecanică majoră asupra mecanismelor de bază ale aterosclerozei.

INIȚIAREA ATEROSCLEROZEI

Ateroscleroza este inițiată prin infiltrarea LDL care conține proteina B apolipo (apoB) în peretele arterial (Fig.

4.1). Leziunile aterosclerotice apar de preferință în bifurcațiile arteriale și când se modifică calibrul arborelui arterial. Trecerea de la un flux longitudinal laminar la un flux turbulent în acele locuri va duce la o recirculare locală și, în consecință, la creșterea concentrațiilor de LDL plasmatic adiacent suprafeței luminate.³ Ca rezultat, va avea loc un transport radial crescut de LDL în peretele arterial, unde LDL poate fi reținut de proteoglicani. Celulele endoteliale sunt sensibile la forța de forfecare și forța de frecare generată de fluxul sanguin. În timp ce stresul de forfecare laminar normal poate fi ateroprotector, un flux perturbat activează programele transcripționale proinflamatorii în celulele endoteliale,⁴ care participă la inițierea reacției inflamatorii la locurile predispuse să dezvolte leziuni aterosclerotice. În plus, disfuncția endotelială împiedică funcția de barieră a acestui strat celular, ducând la un aflus crescut de lipoproteine care conțin colesterol în intima arterială.

Modificarea LDL reținută, de exemplu, prin oxidare, poate servi ca stimul inițial pentru reacțiile inflamatorii, fiind recunoscută ca un așa-numit model molecular asociat pericolului (DAMP). Recunoașterea modelului specific, cum ar fi activarea receptorului de tip toll (TLR) de către LDL oxidat, stimulează ulterior celulele endoteliale să exprime moleculele de adeziune. Particulele LDL modificate oxidativ induc expresia la suprafața celulelor endoteliale a moleculelor de adeziune leucocitelor, cum ar fi E-selectina, molecula de adeziune intercelulară (ICAM)-1 și molecula de adeziune a celulelor vasculare (VCAM)-1, care se leagă de liganzii lor sialil-Lewis^{XLA}, integrine și VLA-14,

exprimate pe CD11/14. leucocite. Expresia combinatorie a moleculelor de adeziune endotelială și integrinelor și selectinelor leucocitare oferă o reglare sofisticată a procesului inflamator și determină tipul și locul pentru recrutarea unui anumit tip de celule mieloide sau limfoide în timpul dezvoltării sclerozei aterosclerozei, așa cum este descris în Fig. 4.1.

INFLAMAȚIA ATEROSCLEROTICĂ ȘI ACTIVAREA IMUNĂ

Leucocitele recrutate pentru leziunea aterosclerotică în curs de dezvoltare produc o serie de mediatorii inflamatori (Fig.

4.2) care va amplifica reacția inflamatorie printr-o activare continuă atât a leucocitelor, cât și a celulelor endoteliale și prin recrutarea altor celule imune la leziunea care se formează. Acești mediatorii sunt discutați în continuare în continuare.

Monocitele reprezintă cele mai numeroase celule albe din sânge recrutate în plăcile aterosclerotice. Odată rezidenți în peretele arterial, ele se diferențiază în macrofage tisulare sub influența factorului de stimulare a coloniilor de monocite (M-CSF) prezent în formarea leziunilor. Macrofagele activate din leziunea aterosclerotică îmbogățesc în continuare mediul proinflamator, prin intermediul proteinelor inflamatorii și mediatorilor lipidici, cum ar fi citokinele și leucotrienele. Acest subtip, care este denumit *macrofage activate clasice* sau M1, va susține, prin urmare, răspunsuri inflamatorii și va duce la leziuni tisulare. În contrast, macrofagele activate alternativ, sau M2, secretă mediatorii antiinflamatori cum ar fi lipoxina (LX) A₄, interleukina (IL)-10 și factorul de creștere transformant (TGF)- β și pot promova rezolvarea inflamației prin eliminarea celulelor apoptotice (eferocitoză) și atenuarea răspunsului imun, repararea și promovarea țesutului imun.⁵ Atât macrofagele M1, cât și M2 sunt prezente în diferite etape ale dezvoltării plăcii aterosclerotice umane, iar datele sugerează că macrofagele leziunilor aterosclerotice constituie un subset unic. Acest lucru poate necesita o caracterizare suplimentară a subclaselor în funcție de funcțiile lor specifice și de căile de semnalizare,⁵ deși trebuie reținut că macrofagul este o celulă foarte plastică care își poate modifica fenotipul în funcție de mediul său local.

Numărul de mastocite este scăzut în vasele normale. Cu toate acestea, numărul mastocitelor crește odată cu lipidele

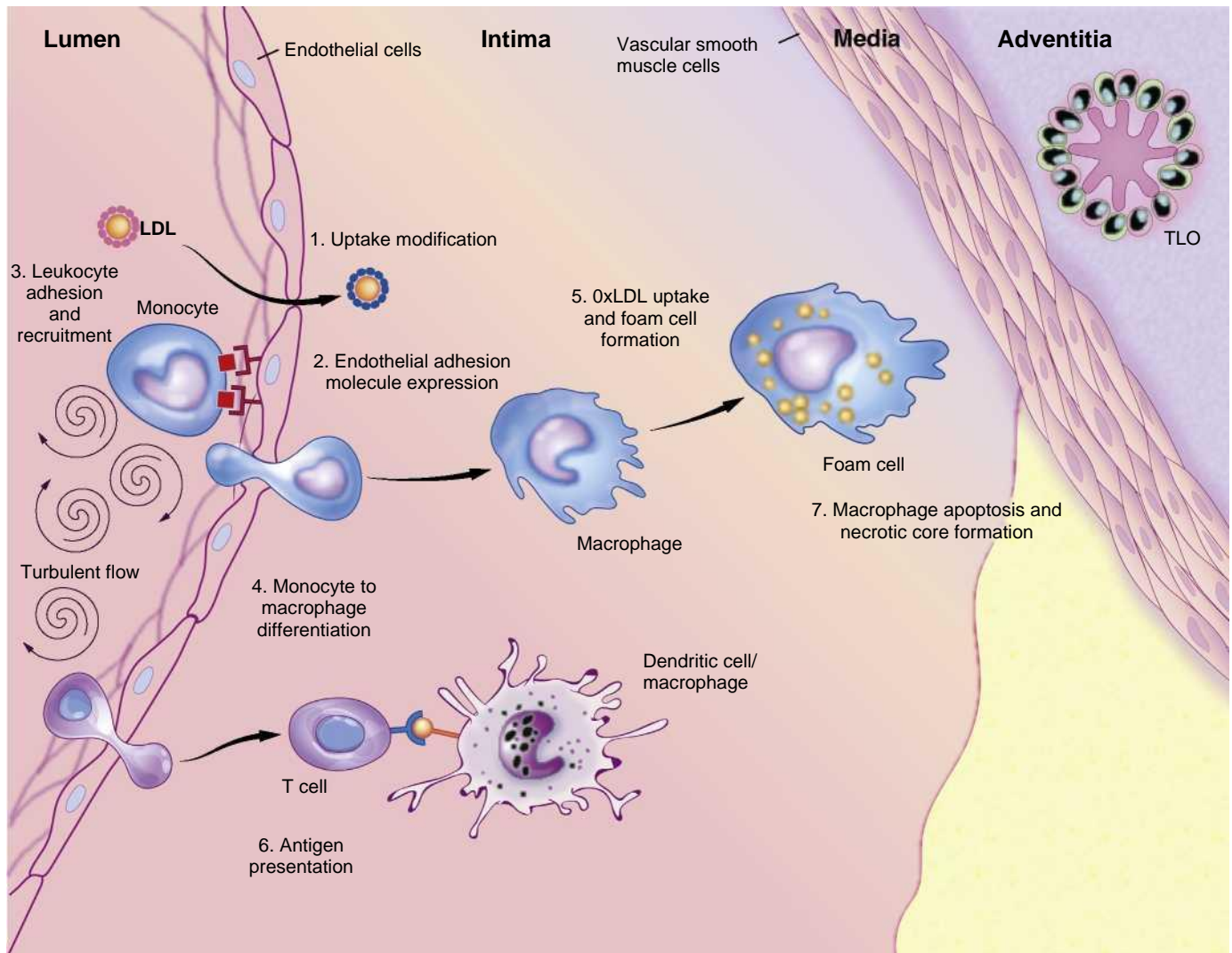


FIG. 4.1 Cellular mechanisms of atherosclerosis. (1) Low-density lipoprotein (LDL) is retained in the vascular wall, where it is modified by oxidation. (2) Oxidized LDL (oxLDL) stimulates endothelial cells to express adhesion molecules, which (3) induces leukocyte adhesion and recruitment. (4) Infiltrating monocytes differentiate into macrophages that (5) take up oxLDL and become foam cells. (6) Dendritic cells and macrophages present antigens to T cells. (7) Macrophage death, for example by apoptosis, creates a lipid-filled necrotic core. Note also the presence of mast cells within the lesion. Tertiary lymphoid organs (TLOs) in the adventitia are also depicted (see text for details).

acumulare în peretele vascular în ateroscleroza precoce, ceea ce implică faptul că progenitorii mastocitari sunt recrutați din lumenul arterial.⁶

În această etapă, cu prezența atât a LDL naiv reținut, cât și a LDL modificate, împreună cu leucocite activate, leziunea aterosclerotică este în curs de dezvoltare. Formele oxidate și altfel modificate ale particulelor LDL se pot lega la receptori captatori, cum ar fi SRA-1, CD36 și LOX-1, toate fiind exprimate pe macrofage rezidente.⁷ Absorbția rezultată a particulelor de lipoproteine va induce conversia macrofagelor în celule de spumă, un proces patogen care are ca rezultat aspectul microscopic al macrofagelor încărcate cu lipide, care este o caracteristică a leziunii aterosclerotice.

Interiorizarea LDL oxidată (oxLDL) de către macrofagi și celulele dendritice va duce nu numai la formarea celulelor spumoase, ci și la prezentarea antigenului. Procesarea lipoproteinelor modificate și a altor antigene, urmată de o prezentare ulterioară la celulele T, va activa, prin urmare, sistemul imunitar adaptativ în cadrul leziunii aterosclerotice. Deși s-a considerat că oxidarea LDL este sursa de neoantigene, această ipoteză a fost contestată de rezultatele care arată că celulele T la șoarecii aterosclerotici recunosc motivele peptidice ale particulelor LDL native și fragmentul său ApoB100. Acest

lucru sugerează că imunitatea celulară față de LDL ca autoantigen ar putea conduce la ateroscleroză.⁷

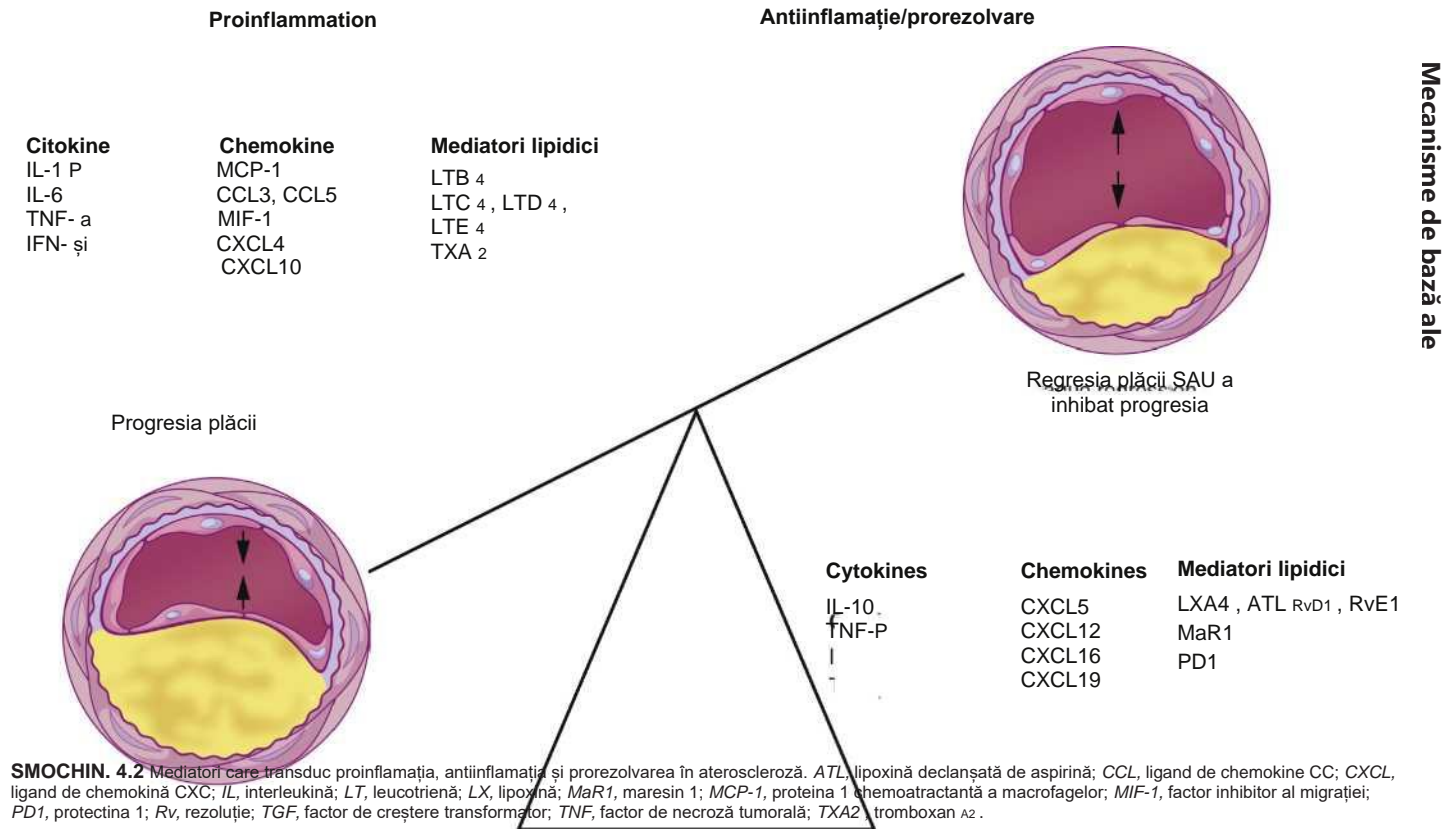
Celulele T CD4⁺ efectoare sunt recrutate în leziunea aterosclerotică de către moleculele de adeziune a leucocitelor și factorii chemotactici produși ca o consecință a activării imune înăscute. În plus față de celulele Th1, celulele T efectoare ale subtipului Treg sunt prezente în leziunile aterosclerotice și acționează prin inhibarea răspunsurilor imune și a inflamației; prin urmare sunt considerate ateroprotectoare.⁸ Subtipul de celule Th17, în cele din urmă, promovează fibroza prin acțiunea citokinei sale semnături, IL-17. Prin urmare, activitatea Th17 îmbunătățește formarea capacului fibros al leziunii și, prin urmare, probabil, stabilitatea plăcii.⁹

Mai mulți factori ai leziunilor aterosclerotice induc apoptoza macrofagului.¹⁰ În condiții normale, celulele apoptotice sunt curățate printr-un proces specific de fagocitoză, numit *eferocitoză*, din cuvântul grecesc „a îngropa”. Eferocitoza este un răspuns imun esențial pentru starea normală de echilibru a unui țesut și un fenomen critic în rezolvarea inflamației.¹¹ Eliminarea defectuoasă a macrofagelor apoptotice încărcate cu lipide din leziunea aterosclerotică va crea un miez necrotic lipidic, așa cum este prezentat în Fig. 4.1.

Pe lângă circuitele inflamatorii menționate anterior, care au



loc în intimă, complex adaptiv



răspunsurile imune se dezvoltă și în adventitia și țesuturile conjunctive periadventitiiale. Antigenele ajung în adventitia prin intermediul vaselor vasorum și, de asemenea, prin convecția macromoleculelor din lumenul arterial.¹² Celulele inflamatorii observate în adventitia leziunilor aterosclerotice includ celule dendritice, macrofage, mastocite și limfocite. Activarea celulelor T și B este prezentă în adventitia vaselor aterosclerotice și, în stadiile avansate ale sclerozei aterosclerotice, se pot dezvolta structuri limfoide mari, denumite *organe limfoide terțiare adventitiiale*¹³ (vezi Fig. 4.1). Acestea din urmă conțin centre germinale cu celule B trecând prin diferențiere către centrocite și celule plasmatiche. În jurul lor, celulele dendritice, celulele T și macrofagele formează structuri organizate ale celulelor care interacționează. Aceste organe limfoide terțiare adventitiiale sunt locuri de producție de anticorpi, inclusiv anticorpi la lipoproteinele plasmatiche. Interesant este că aici se găsesc și depozite de lipide oxidate care conțin ceroid, ceea ce sugerează că acestea pot servi ca stimuli antigenici pentru producerea de anticorpi.¹³

Proteine inflamatorii și antiinflamatorii

Citokine

În anii 1980, IL-1 a fost identificat ca o citokină a sistemului vascular, reglând proprietățile hemostatice și aderența leucocitelor. Descoperirea că macrofagele inițiază producția de IL-1 și ca răspuns la acumularea de colesterol prin intermediul unui oligomer multiproteic numit inflamazom^{14, 15} și dezvoltarea anticorpilor de neutralizare a IL-1 și pentru uz clinic au reînnoit interesul pentru această citokină în contextul aterosclerozei, așa cum se discută mai târziu. Alte citokine care au fost studiate pentru rolul lor proaterogen includ factorul de necroză tumorală (TNF), interferonul (IFN)-γ și IL-6, precum și altele enumerate în Fig. 4.2. Analiza retrospectivă a studiilor

efectuate la pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a tratat blocarea TNF a întărit importanța semnalizării citokinelor în ateroscleroză, deoarece acești pacienți prezintă un risc cardiovascular scăzut în comparație cu cei cărora li se administrează tratament alternativ.¹⁶ Aceste observații întăresc noțiunea că TNF este un important factor de semnalizare proinflamator în roza aterosclerei și au sugerat că blocarea TNF poate fi utilă pentru prevenirea cardiovasculară.¹⁶

Mai multe linii de dovezi experimentale implică IFN-γ, citokină semnată de celulele Th1, ca o puternică citokină proaterosclerotică. IFN-γ crește dezvoltarea leziunilor, modulează metabolismul lipoproteinelor și inhibă formarea capucii fibroase. Prezența sa în leziunile vinovate ale aterosclerozei umane susține ideea că activitatea Th1/IFN-γ poate fi dăunătoare în ateroscleroză.

IL-6 este produsă în cantități mari de celulele stimulate de IL-1, inclusiv cele vasculare și cele derivate din sânge. Deoarece cantități mari de IL-6 sunt produse de celulele stimulate de IL-1, această citokină acționează ca un amplificator al inflamației vasculare și s-a raportat că nivelurile circulante de IL-6 prezic evenimentele clinice. Când IL-6 ajunge la ficat, induce un răspuns în fază acută care implică producția crescută de proteină C-reactivă și fibrinogen și niveluri circulante mai mari ale acestor reactanți de fază acută. Prin urmare, măsurarea proteinei C-reactive a devenit o modalitate atractivă de estimare a inflamației asociate aterosclerozei.^{17,18}



Spre deosebire de aceste citokine proinflamatorii, TGF- β și IL-10, produse de macrofagele M2 și Tregs, activează căi supresoare și au efecte antiaterosclerotice (vezi Fig. 4.2). În cele din urmă, IL-17 produsă de celulele Th17 poate crește formarea aterosclerozei și poate promova sinteza colagenului, care stabilizează leziunea aterosclerotică.⁸

Chemokine

Chemokinele sunt o familie specifică de proteine chemotactice, clasificate în subgrupe în funcție de poziția resturilor de cisteină N-terminală (CC, CXC, CX3C, XC).¹⁹ Mai multe studii au susținut un rol-cheie al chemokinelor în ateroscleroza prin mediarea recrutării celulelor imune și prin reglarea activării diferitelor tipuri și subseturi de celule imune.¹⁹ CXCL1 derivat din endoteliu și proteina chemoattractantă monocitară 1 (MCP-1, denumită și CCL2) sunt implicate în ateroscleroza precoce prin intermediul receptorilor specifici pentru chemokine. În plus, factorul inhibitor al migrației proteinelor (MIF) asemănător chemokinei se leagă și de receptorii de chemokine (CXCR2 și CXCR4) pentru a media recrutarea monocitelor și a limfocitelor T în leziunile aterosclerotice. Inhibarea legării MCP-1 la CCR2 reduce biomarkerii inflamatori la subiecții cu factori de risc cardiovascular, susținând importanța semnalizării chemokinelor ca regulator al inflamației în ateroscleroză¹⁶ (vezi Fig. 4.2).

Spre deosebire de efectele proinflamatorii induse de chemokine menționate anterior, alte chemokine, cum ar fi CCL19/CCL21, CXCL5 și CXCL12, mediază regresia macrofagelor din leziunile aterosclerotice, blochează formarea celulelor spumoase, îmbunătățesc repararea endotelială și cresc stabilitatea plăcii în anumite condiții⁵⁵ - ilustrând faptul că modificările profilurilor de chemokine pot conduce leziunea aterosclerotică fie la progresie, fie la regresie (vezi Fig. 4.2).

Mediatori lipidici ai inflamației și rezoluției

În plus față de proteinele menționate mai sus, lipidele bioactive (vezi Fig. 4.2) oferă o semnalizare importantă în ateroscleroză. Generarea lor poate deriva fie din metabolismul extracelular al fosfolipidelor din lipoproteinele circulante, fie din căile enzimatice intracelulare folosind fosfolipidele membranare ca substrat.

Fosfolipaze

Hidroliza fosfolipidelor în acizi grași de către familia de enzime fosfolipaze A2 (PLA2) eliberează acid arahidonic și lizofosfolipide.²⁰ SPLA2 secretat a fost detectat în leziunile aterosclerotice umane și participă la modificarea LDL prin hidroliza fosfatidilcolinei, făcând astfel molecula de LDL mai aterogenă²¹ (Smochin.

4.3). O altă izoenzimă PLA2, LpPLA2, care hidrolizează fosfolipidele oxidate din particulele de LDL la lizofosfatidilcolină proinflamatoare și acizi grași neesterificați oxidați (oxNEFA), a fost, de asemenea, identificată ca un marker de risc pentru ateroscleroza²² (vezi Fig. 4.3). Cu toate acestea, deși aparent reduce ateroscleroza în modelele animale de ateroscleroză și markeri surrogate în studiile clinice timpurii, studiile clinice randomizate mari (RCT) nu au demonstrat efecte benefice pentru inhibitorii PLA2 în ceea ce privește prevenirea cardiovasculară.¹⁶

Calea ciclooxigenazei

Cele două enzime ciclooxigenază (COX), COX-1 și COX-2, catalizează formarea de prostaglandine (PG) și tromboxan (TX). Izoenzimele COX sunt ținta pentru medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Utilizarea aspirinei în doză mică în prevenția secundară se bazează pe inhibarea sa

ireversibilă a COX-1 în trombocite, cărora le lipsește capacitatea de a resintetiza enzimele COX, ceea ce duce la o inhibare selectivă a formării TXA2 proagregative plachetare.²³ Spre deosebire de COX-1 exprimată constitutiv, izoforma COX-2 este indusă de stimuli proinflamatori la locurile de inflamație, cum ar fi leziunile aterosclerotice. Utilizarea AINS fiind fie selectivă, fie preferențială pentru izoforma COX-2 (inhibitori COX-2 sau coxibs) a fost totuși asociată cu un risc cardiovascular crescut în mai multe RCT și studii observaționale și a condus la retragerea și precauțiile în prescrierea acestora subiecților cu risc cardiovascular crescut (vezi Back et al.²⁴ și referințe din acesta). În ciuda potențialelor efecte antiinflamatorii, rezultatul negativ al inhibării COX-2 în ateroscleroză se poate datora unui echilibru perturbat între TXA2 și prostaciclina, care exercită efecte opuse în ceea ce privește agregarea trombocitară, semnalizarea pro și antiaterogenă și modificările reactivității vasculare.²³ Cu toate acestea, alte prostaglandine afectează, de asemenea, mai multe răspunsuri în peretele vascular și celulele inflamatorii cu potențială importanță pentru ateroscleroză, iar echilibrul căii COX, atât local în leziunile aterosclerotice, cât și sistemic, poate fi mai complex (vezi Fig. 4.3).

Căile lipoxigenazei/leucotrienelor

Acidul arahidonic servește și ca substrat pentru biosinteza enzimelor 5-lipoxigenazei (5-LO) și a leucotrienelor (LT) (vezi Fig. 4.3). Metabolizarea acidului arahidonic de către enzima 5-LO împreună cu proteina activatoare 5-LO (FLAP) conduce la formarea LTA4 instabilă, care ulterior este fie hidrolizată în dihidroxi LTB4, fie conjugată cu glutatona pentru a produce cisteinil-LT-urile (LTC4 și LTE4). Acești LT acționează asupra receptorilor specifici, respectiv receptorii BLT și CysLT²⁵, pentru a transduce mai multe efecte proinflamatorii cu implicații pentru dezvoltarea aterosclerozei, cum ar fi recrutarea și activarea leucocitelor, proliferarea celulelor musculare netede (SMC) și disfuncția endotelială.²⁶ Teza locală de biosinteză a LT și expresia enzimelor care formează LT sunt detectate în leziunile aterosclerotice umane, iar studiile cu biomarkeri au asociat LT-urile cu sindroame coronariene acute și ateroscleroza subclinică.²⁷ Direcția genetică sau farmacologică a 5-LO și FLAP a generat totuși rezultate contradictorii în ceea ce privește dezvoltarea aterosclerozei în modelele de șoarece hiperlipidemic.²⁷ Cu toate acestea, antileucotrienele care sunt utilizate clinic pentru tratamentul astmului bronșic și al rinitei alergice au fost asociate cu un risc redus de evenimente cardiovasculare recurente în analiza retrospectivă.²⁸

Mediatori specializați în prorezolvare

Pe lângă formarea de leucotriene proinflamatorii, lipoxigenazele participă și la formarea mediatorilor lipidici antiinflamatori, care participă la rezolvarea inflamației.¹¹ De exemplu, metabolismul acidului arahidonic prin intermediul lipoxigenării duce la formarea lipoxinei A4 (LXA4) (vezi Fig. 4.3), în timp ce metabolitul rezultat din acțiunea consecutivă a LO și COX-2 acetat de aspirina¹¹ este un analog LXA4 numit *lipoxină declanșată de aspirina* (ATL). Aceste lipoxine sunt produse local în leziunile aterosclerotice coronariene, iar nivelurile lor cresc după tratamentul cu aspirină.²⁹

În plus față de acidul arahidonic, acizii grași omega-3 pot servi ca substrat pentru metabolismul lipoxigenazei, producând o serie de lipide bioactive, cum ar fi rezolutinele, iapele și protetinele, care promovează, de asemenea, rezoluția

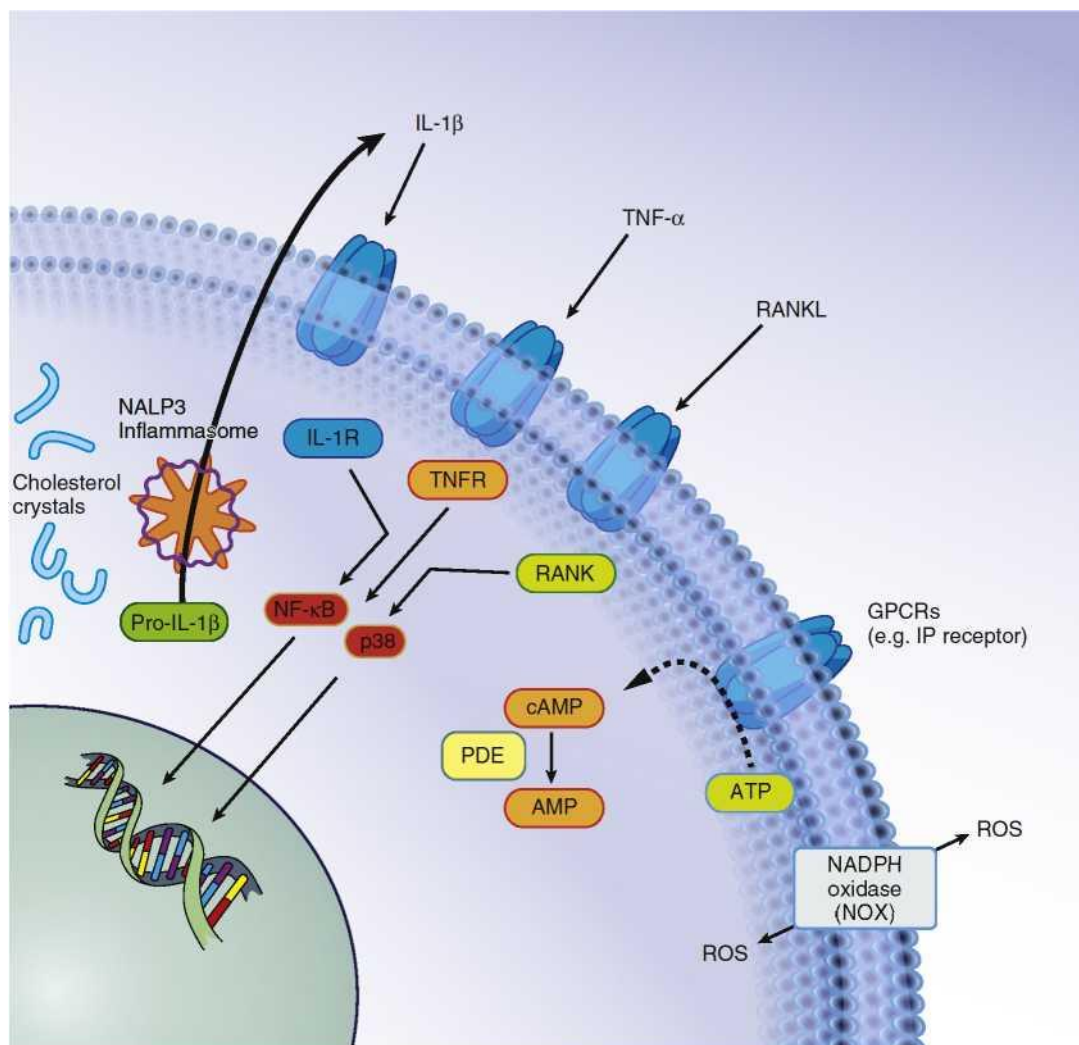


FIG. 4.3 Phospholipases and lipid mediators in atherosclerosis. Membrane phospholipids are metabolized by intracellular cytosolic PLA₂ releasing arachidonic acid, which serves as a substrate for the lipoxygenase and cyclooxygenase enzymes to yield lipoxins, leukotrienes, prostaglandins, and thromboxane, which are transported extracellularly to act on specific receptors. In addition, lipoxygenase metabolism of omega-3 fatty acids yields resolvins, which together with lipoxins mediate the resolution of inflammation through their respective receptors. On the other hand, sPLA₂ modifies LDL and Lp-PLA₂ hydrolyzes oxidized phospholipids into lysophosphatidyl choline. cAMP, Cyclic adenosine monophosphate; GPCRs, G-protein-coupled receptors; IL, interleukin; IL-1R, IL-1 receptor; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NF-κB, nuclear factor-kappa B; PDE, phosphodiesterase; RANK, receptor activator of NF-κB; RANKL, RANK ligand; ROS, reactive oxygen species; TNF, tumor necrosis factor; TNFR, TNF receptor.

inflamație.¹¹ Suplimentarea cu ulei de pește la șoareci ApoE^{-/-} duce la încorporarea crescută a acizilor grași omega-3 acid docosahexaenoic (DHA) și acid eicosapentaenoic (EPA) în membranele celulare ale diferitelor organe,³⁰ dar efectele asupra aterosclerozei au fost oarecum diferite între diferite studii, momente de timp și modele.³¹

Lipoxinele și resolvinele stimulează eferocitoza,^{11, 32} care este un mecanism important de rezoluție a inflamației și poate servi la scăderea formării miezului necrotic în ateroscleroză (vezi secțiunea anterioară și Fig. 4.1). LXA₄, ATL și RvD1 își exercită acțiunile de prorezolvare prin intermediul receptorului FPR2/ALX (receptor peptidic formil 2 și receptor de lipoxină de tip A), care este, de asemenea, activat de un număr de agoniști proinflamatori în leziunea aterosclerotică.^{32,33} Studiile asupra plăcilor aterosclerotice carotide umane și modelelor animale au implicat acest receptor în progresia sclerozei aterosclerozei și stabilitatea plăcii.^{32, 34, 35} Pe lângă macrofage, receptorul FPR2/ALX este exprimat și pe SMC vasculare, iar ATL inhibă migrarea și proliferarea SMC vasculare,³⁶ sugerând beneficii suplimentare ale aspirinei în tratamentul aterosclerozei coronariene.

O legătură între acizii grași omega-3 și scăderea inflamației cardiovasculare a fost observată pentru prima dată la inuiții din Groenlanda. Nivelurile mai ridicate de DHA și EPA din plasma și trombocitele inuiților în comparație cu alți scandinavi au fost invers legate de ratele populației de infarct miocardic acut.³¹ Dovezile din studiile epidemiologice și clinice s-au acumulat

ulterior în sprijinul suplimentar al efectelor antiinflamatorii pentru acizii grași omega-3.³¹ Cu toate acestea, efectele suplimentării cu omega-3 în prevenirea secundară a bolii arterei coronare nu au fost replicate în mod constant³⁷ și sunt în curs de desfășurare studii suplimentare. Elucidarea structurală a mediatorilor activi prorezolvați derivați de omega-3 ca rezolute, maresine și protectine¹¹ (vezi Figurile 4.2 și 4.3) sugerează stimulări specifice ale acestor căi ca opțiuni terapeutice presupuse în ateroscleroză.

Căi de semnalizare inflamatorii intracelulare

p38 Protein Kinaza activată de mitogen

Printre căile intracelulare care transduc răspunsurile celulare la stimulii proinflamatori extracelulari discutați anterior, cascadele de fosforilare joacă un rol cheie în reglarea activității celulare (Fig. 4.4). Serin kinaza p38 este una dintre protein kinazele activate de mitogen

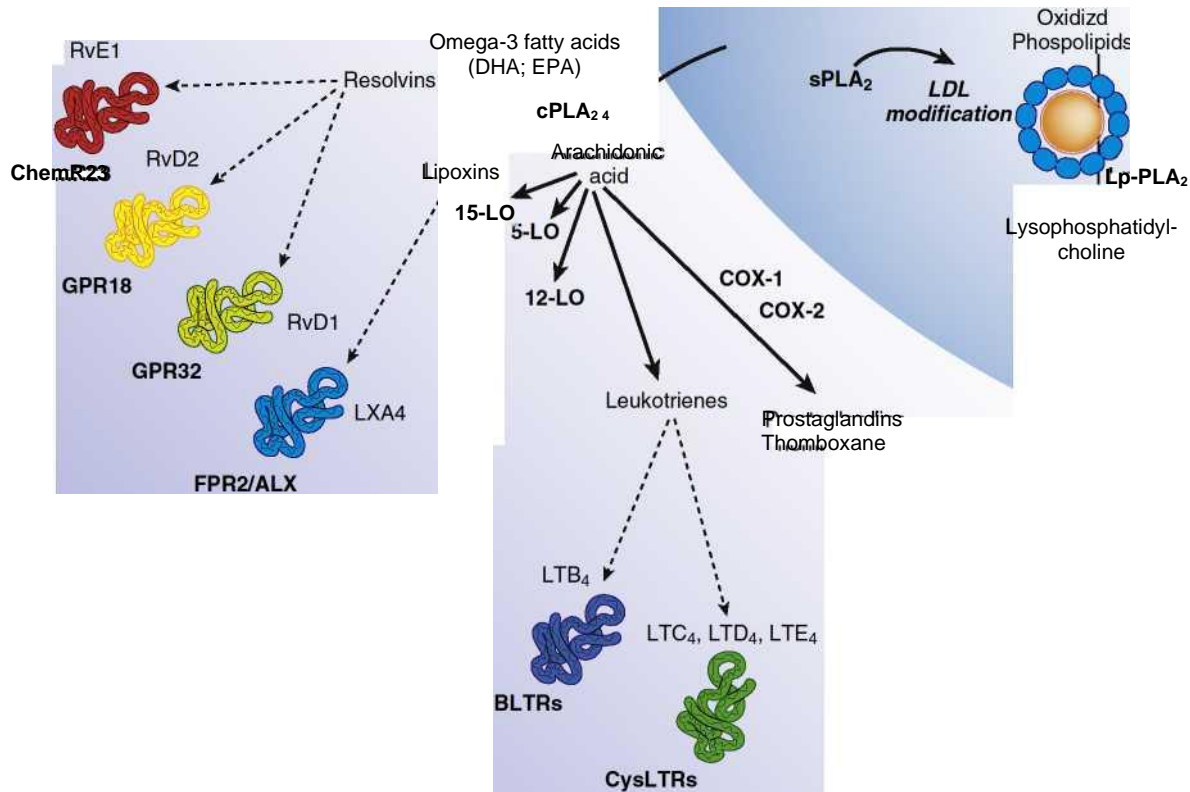


FIG. 4.4 Intracellular signalling pathways in atherosclerosis. *BLTRs*, B leukotriene receptors; *ChemR23*, chemerin and resolvin E1 receptor; *COX*, cyclooxygenase; *CysLTRs*, cysteinyl-leukotriene receptors; *cPLA₂*, cytosolic phospholipase A₂; *GPR18*, G-protein coupled receptor 18; *LDL*, low-density lipoprotein; *LO*, lipoxygenase; *LT*, leukotriene; *Lp-PLA₂*, lipoprotein associated-phospholipase A₂; *LX*, lipoxin, *Rv*, resolvin, *sPLA₂*, secreted phospholipase A₂.

(MAPK) căi de transducere și amplificare a răspunsurilor inflamatorii intracelulare, cum ar fi producția de citokine (IL-1 β , TNF și IL-6) și activitatea enzimatică (formarea PGE_2 derivată de COX-2).¹⁶ În plus, fosforilarea p38 poate fi inhibată de mediatori specializați de prorezolvare ca parte a rolului lor în rezolvarea inflamației. Evaluările clinice recente au sugerat un potențial efect antiinflamator și, prin urmare, benefic al inhibitorilor p38 în tratamentul aterosclerozei.¹⁶

Inflamazomul

În inflamația clasică indusă de cristale, cristalele de deshidratat de urat monosodic și pirofosfat de calciu preluate de macrofage activează inflamazomul NALP3 care activează caspaza-1, ducând la scindarea pro-IL-1 β și secreția de IL-1 β activă.³⁸ În ateroscleroză, cristalizarea colesterolului în macrofage poate declanșa activarea inflamazomului NLRP3 și poate stimula producția de IL-1 β ca răspuns inflamator direct la acumularea de colesterol¹⁴ (vezi Fig. 4.3).

O posibilă strategie pentru inhibarea activării inflamazomului indus de cristale și a secreției de IL-1 β este oferită de inhibitorul microtubulilor colchicina,³⁸ care reduce ateroscleroza la șoarecii hipercolesterolemici și este asociat cu scăderea riscului cardiovascular în studiile observaționale și un studiu prospectiv randomizat.¹⁶ Cu toate acestea, perspectivele de inhibare a activării inflamazomului în prevenirea secundară prin intermediul colchininei pot fi limitate de efectele sale secundare. O abordare alternativă pentru țintirea activării dependente de inflamazom, prin neutralizarea citokinei sale de ieșire, IL-1 β , este evaluată în Studiul privind rezultatele trombozei antiinflamatorii Canakinumab (CANTOS) în curs de desfășurare pentru efectele în prevenirea secundară după infarctul miocardic.³⁹

Factorul nuclear - Kappa B

Factorul nuclear-kappa B (NF- κ B) este un factor de transcripție sensibil la redox, care este activat în plăcile aterosclerotice

umane, în aval de receptorul IL-1 β . În plus, transducția semnalului TLR este legată de calea NF- κ B printr-un lanț de proteine transductoare, inclusiv MyD88 și IRAK. Factorul asociat receptorului TNF (TRAF) transmite apoi semnalul fie căii MAP kinaze/AP-1, fie activării IK-kinazei, conducând la translocarea nucleară NF- κ B pentru a regla un număr mare de gene inflamatorii. Un alt activator NF- κ B, care va fi discutat mai târziu în contextul căilor de calcificare în ateroscleroză, este activatorul receptor al NF- κ B (RANK), care este un membru al familiei receptorilor TNF. După activarea sa de către ligand RANK (RANKL), domeniul citoplasmatic al RANK semnalează prin TRAF pentru a activa NF- κ B (vezi Fig. 4.3).

Calea Jak/STAT

Familia Janus kinazei (Jak) este activată de mai mulți receptori care leagă citokinele, inclusiv IFN- γ și IL-6. Receptorii Jak semnalizează prin transductorul de semnal și familia de proteine intracelulare activatoare de transcripție (STAT). Direcționarea căii Jak/STAT în aval de receptorii IFN are efecte profunde asupra inflamației, formării celulelor spumoase și aterosclerozei.

NADPH oxidaza

Generarea de specii reactive de oxigen (ROS) poate fi un factor cheie al aterosclerozei. Niveluri crescute de ROS provoacă dereglarea oxidului nitric (NO) care duce la disfuncție endotelială și induce efecte mitogenice ale SMC în dezvoltarea hiperplaziei intinale. În plus, formarea ROS poate fi direct implicată în reglarea circuitelor inflamatorii din peretele vascular. În acest context, familia de enzime nicotin amida adenin dinucleotide fosfat (NADPH) oxidază catalizează transferul de 1 electron al oxigenului pentru a genera superoxid sau peroxid de hidrogen (vezi Fig. 4.3). În arterele coronare aterosclerotice umane, subunitatea NADPH Nox2 este exprimată în macrofage, în timp ce expresia Nox4 predomină în peretele vascular.

Fosfodiesteraze

Nucleotidele ciclice sunt mesageri secundi importanți, cu implicații pentru inflamație. Enzimele adenilil ciclază și guanilil ciclază catalizează formarea de adenzin monofosfat ciclic (cAMP) și, respectiv, de guanozin monofosfat ciclic (cGMP). Mai mulți mediatorii antiinflamatori endogeni, cum ar fi prostaciclina, pot regla negativ celulele inflamatorii prin niveluri crescute de AMPc intracelular ca un al doilea mesager. În plus, cGMP este stimulat de obicei de NO prin activarea guanilil ciclazei solubile. Creșterea intracelulară a nucleotidelor ciclice este tranzitorie, deoarece cAMP și cGMP sunt degradate de fosfodiesteraze (PDE), un grup de enzime constând din izoforme multiple cu expresie specială în țesut și afinități de substrat. Blocarea hidrolizei cAMP și cGMP prin intermediul inhibitorilor PDE (vezi Fig. 4.3) ar putea servi, prin urmare, la îmbunătățirea efectelor mediatorilor antiinflamatori endogeni și SPM.

CALCIFIERE

Pe lângă acumularea de lipide și inflamație, calcificarea vasculară joacă un rol important în ateroscleroză. Notarea cantității de calciu din arterele coronare prin intermediul tomografiei computerizate oferă o măsură neînșurătoare a sarcinii totale de ateroscleroză. Creșterea calcificării arterei coronare (CAC) a fost asociată cu un risc cardiovascular crescut și s-a dovedit că oferă informații prognostice suplimentare în plus față de factorii de risc cardiovascular tradiționali. Conceptele noi în imagistica de calcificare vasculară includ, de asemenea, utilizarea tomografiei cu emisie de pozitroni pentru a detecta absorbția vasculară a fluorurii ^{18}F , care este un trasor radio al calcificării active.⁴⁰

Calcificarea arterială crește rigiditatea peretelui vascular, care poate fi măsurată, de exemplu, ca o viteză crescută a unde ale pulsului arterial (PWV).⁴¹ În plus, un model de calcifiere vasculară punctată a fost descris în leziunile aterosclerotice. Astfel de microcalcificări sunt de o importanță deosebită, deoarece ele pot fi un loc de destabilizare a plăcii și pot conduce la ruperea plăcii, așa cum va fi discutat în continuare în continuare. În consecință, leziunile coronariene aterosclerotice derivate de la subiecții cu sindroame coronariene acute prezintă multiple depozite mici de calciu, în timp ce cele derivate de la subiecții cu boală coronariană stabilă au depozite de calciu puține și mai mari.⁴² Prin urmare, indiferent dacă este la nivel sistemic ca parte a unei arterioscleroze generale sau localizată în leziuni aterosclerotice, calcificarea vasculară are un impact major asupra biomecanicii vasculare.³

Deși inițial considerată pur degenerativă, calcificarea aterosclerotică este de fapt un proces activ, care implică depozite de calciu, particule procalcifiante și o transdiferențiere fenotipică a SMC-urilor vasculare către un fenotip osteoblastic. Important,

calcificarea este, de asemenea, legată de inflamație.⁴³

Căi intracelulare de calcificare vasculară

Semnalizare Wnt

Agoniștii căii canonice fără aripi (Wnt), denumite și calea *Wnt/fi-cateninei*, leagă proteinele legate de receptorii LDL (LRP) 5 și 6 cu proteinele Frizzled ca receptori de bază. Acest lucru va duce la acumularea citoplasmatică a *p-cateninei* și la translocarea ulterioară în nucleu și la inducerea expresiei genelor (Fig. 4.5), cum ar fi, de exemplu, proteina morfogenează osoasă (BMP)-2.⁴⁴

Semnalizarea SMAD

BMP-urile sunt membri ai superfamiliei liganzilor TGF- β care reglează diferențierea osteoblastică și calcificarea SMC-urilor vasculare. Calea de semnalizare BMP canonică este cuplată cu fosforilarea SMAD-1/5/8.⁴⁵ Căile TGF- β și BMP converg atunci când SMAD-urile respective cu fosforie se leagă de co-SMAD-4 și se translocă în nucleu pentru a induce expresia genei (vezi Fig. 4.5). În schimb, SMAD-6 acționează ca un inhibitor al semnalizării BMP prin prevenirea formării complexului SMAD-1-SMAD-4.⁴⁵

Semnalizarea Notch1

În cele din urmă, o altă cale de semnalizare importantă în calcificarea arterială este proteina transmembranară Notch1, care la legarea la liganzii delta sau zimțați de pe celulele învecinate este scindată, după care domeniul intracelular eliberat se translocă în nucleu pentru a regla expresia genei (vezi Fig. 4.5).

Căile extracelulare de calcificare vasculară

Proteina Matrix Gla

Utilizarea antagoniștilor vitaminei K, cum ar fi warfarina, ca terapie anticoagulantă a fost asociată cu creșterea calcificării vasculare. Mecanismul implică o inhibare a carboxilării extrahepatice dependente de vitamina K a resturilor de glutamate din proteina Gla matrice (MGP), care este un inhibitor al calcificării. Forma γ -carboxilată a MGP sechestrează BMP-2 pentru a proteja țesuturile neoase de calcificare. În consecință, șoarecii lipsiți de MGP prezintă calcificări cardiovasculare extinse.⁴³

De asemenea, administrarea concomitentă de warfarină și vitamina K (pentru a inhiba în mod specific carboxilarea extrahepatice) la rozătoare induce calcificarea arterială medială și crește rigiditatea vasculară. Important, atunci când este administrată la șoareci ApoE^{-/-}, warfarina crește, de asemenea, microcalcificările plăcii aterosclerotice intinale.⁴⁶ Luate împreună, aceste descoperiri sugerează că noii anticoagulante (NOAC), cum ar fi inhibitorii direcți ai trombinei (dabigatran) și inhibitorii factorului X (rivaroxan, apixaban), ar oferi un avantaj în comparație cu antagoniștii vitaminei K în ceea ce privește calcificarea vasculară și stabilitatea plăcii aterosclerotice. RCT sunt în curs de testare a acestei ipoteze, comparând NOAC cu tratamentul AVK folosind CAC și PWV ca obiective ale studiului.⁴⁷

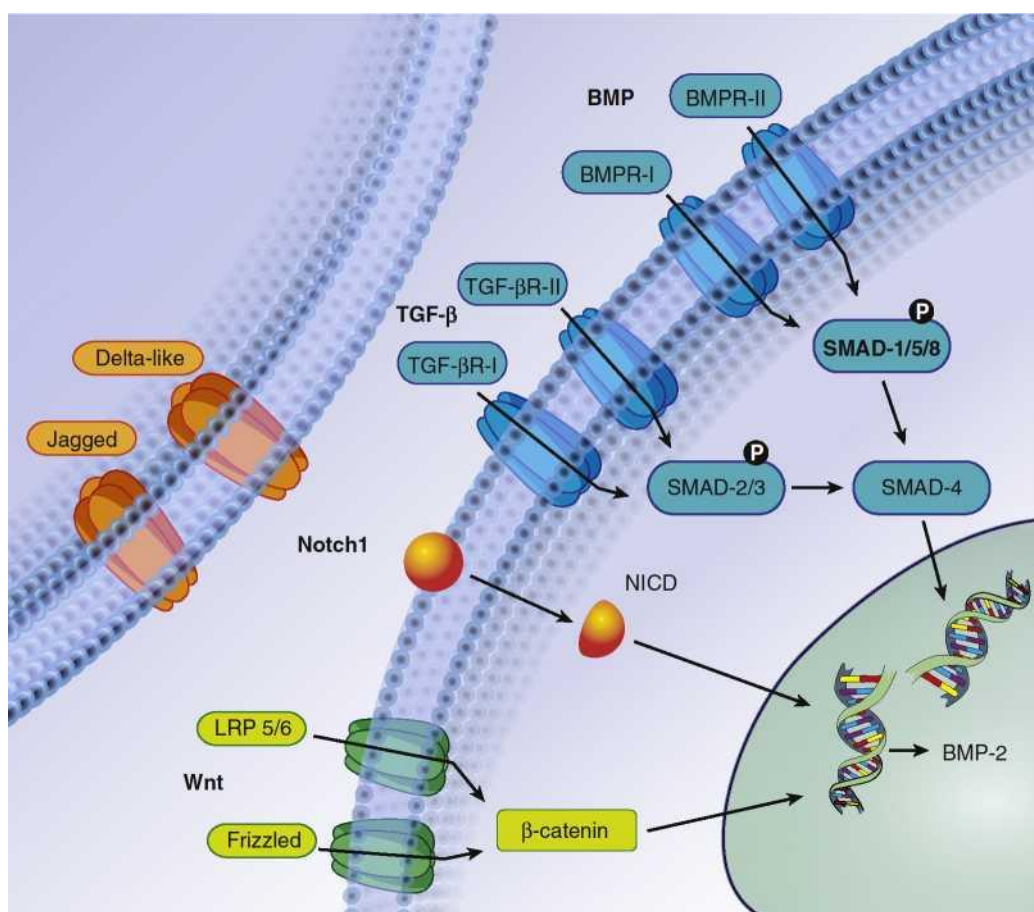


FIG. 4.5 Calcification pathways in atherosclerosis. Notch-1 binding to delta-like or jagged ligands on neighboring cells liberates its intracellular domain (NICD), which translocates into the nucleus and negatively regulates gene expression. The canonical wingless (Wnt) pathway is initiated when Wnt agonists bind LRP 5 and 6, with Frizzled proteins as coreceptors, which will lead to accumulation of β -catenin, which translocates to the nucleus and regulates expression of target genes, including BMP-2. TGF- β and BMPs activate canonical pathways by phosphorylation of the receptor-regulated SMAD-2/3 and SMAD-1/5/8, respectively. *BMP*, Bone morphogenic protein; *LRP*, LDL receptor-related protein; *NICD*, notch intracellular domain; *TGF*, transforming growth factor.

Calea OPG/RANKL/RANK

Activarea RANK (discutată anterior), care este exprimată pe suprafața osteoclastelor de către RANKL, este critică pentru diferențierea osteoclastelor. În schimb, osteoprotegerina (OPG), un receptor solubil care face parte din superfamilia receptorilor TNF, se leagă de RANKL și, prin urmare, blochează interacțiunea acestuia cu RANK pentru a preveni distrugerea osoasă.

Nivelurile sistemice de OPG și expresia genică a OPG, RANKL și RANK în leucocite au fost detectate la subiecții cu boală coronariană.⁴⁸ Un studiu a identificat o expresie crescută a RANKL în limfocitele T derivate de la pacienții cu sindrom coronarian acut în comparație cu cele derivate de la pacienții cu boală coronariană stabilă - ilustrând astfel legătura dintre calea OPG/RANKL/RANK și inflamația în ateroscleroză. La șoarecii ApoE^{-/-}, OPG, RANK și RANKL sunt exprimate atât în celulele imune, cât și în SMC vasculare,⁴⁸ iar tratamentul OPG promovează formarea capacului fibros.⁴⁹ În plus, șoarecii mai în vârstă, lipsiți atât de ApoE, cât și de OPG, prezintă o calcificare crescută a leziunilor aterosclerotice ale arterei inominat și o activitate crescută a MMP în macrofage și SMC.⁵⁰

Spre deosebire de efectele sale în țesutul osos, RANKL induce calcificarea SMC vasculare prin activarea căii RANK și NF- κ B.⁵¹ În plus, OPG scade calcificarea in vitro a SMC-urilor vasculare, atât prin inhibarea efectelor induse de RANKL⁵¹ și prin efecte directe asupra semnalizării Notch1.⁵²

PLACA VULNERABILĂ

Ruperea plăcii

Pe măsură ce placa de ateroscleroză se dezvoltă, SMC și colagenul formează un capac pentru a proteja conținutul lipidic

și inflamator de contactul cu sângele. Degradarea acestui capac fibros care înconjoară miezul unei leziuni aterosclerotice coronariene induce ruperea plăcii și provoacă tromboză acută⁵³ (Fig. 4.6). Dacă în această situație apare ocluzia completă a arterei coronare, miocardul distal de ocluzia coronariană va deveni ischemic, iar pacientul dezvoltă un infarct miocardic cu supradenivelare a ST.

Ruperea plăcii aterosclerotice rezultă dintr-o pierdere a stabilității mecanice a capacului fibros care înconjoară placa. Prin urmare, controlul formării și reînnoirii capacelor este esențial pentru stabilitatea plăcii. Citokinele care stimulează diferențierea mușchilor netezi și producția de colagen tind să stabilizeze plăcile, în timp ce citokinele care inhibă aceste procese le destabilizează. TGF- β și IL-17A sunt citokine fibrogenice puternice și, prin urmare, promovează stabilitatea plăcii. Acesta din urmă este secretat de celulele Th17; TGF- β este produs de mai multe tipuri de celule diferite, inclusiv Treg, anumite macrofage, SMC și trombocite. Contracărând aceste citokine, citokina proinflamatoare Th1, IFN- γ , inhibă puternic diferențierea mușchilor netezi și producția de colagen. Prin urmare, a fost implicată ca o citokină de destabilizare a plăcii.

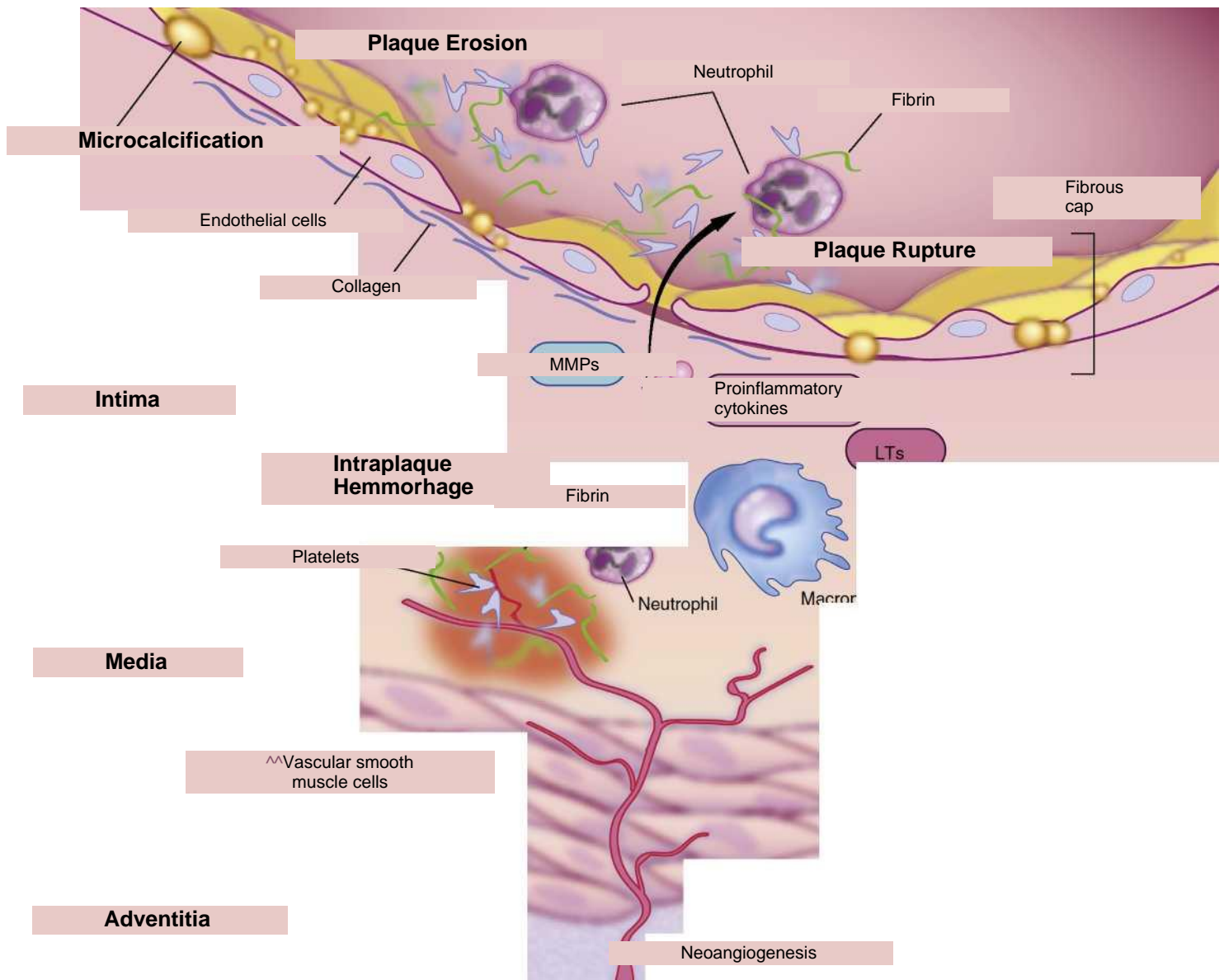


FIG. 4.6 The vulnerable plaque. The fibrous cap, containing mainly smooth muscle cells and collagen, protects the lipid and inflammatory content of the atherosclerotic lesion from contact with blood. In plaque erosion, endothelial cells detach and the exposure of the subendothelial matrix will lead to neutrophil activation and thrombus formation. Degradation of this fibrous cap surrounding the core of a coronary atherosclerotic lesion induces plaque rupture—provoking acute thrombosis and vessel occlusion. Hypoxia and growth factors contribute to neoangiogenesis within the atherosclerotic lesions, which is the source of intraplaque hemorrhage, another important characteristic of vulnerable plaques. LTs, Leukotrienes; MMPs, matrix metalloproteinases.

Destabilizarea plăcii poate fi cauzată de un număr de proteinaze eliberate, de exemplu, de macrofage,⁵³ mastocite,⁶ limfocite,⁵³ și granulocite neutrofile⁵⁴ (vezi Fig. 4.5). Exemple de astfel de proteinaze sunt loproproteinaza metalică a matricei - (MMP)⁵⁵ sau familiile de cathepsine. MMP-urile sunt endopeptidaze care conțin zinc implicate în metabolismul matricei extracelulare, precum și în scindarea altor proteine. Câteva dintre MMP sunt exprimate local în leziunile aterosclerotice umane, iar studiile biomarkerilor, genetice și experimentale au susținut implicarea lor în ruperea plăcii și un risc crescut de evenimente coronariene acute.⁵⁵ Microcalcificările din capacul fibros pot face, de asemenea, parte din destabilizarea plăcii și pot conduce la ruperea plăcii (vezi Fig. 4.6).

Eroziunea plăcii

Leziunile aterosclerotice rămân în general acoperite de un endoteliu intact până în stadiile târzii ale bolii.⁵³ Cu toate acestea, în placa vulnerabilă, celulele endoteliale se pot detașa și, ca rezultat, expunerea matricei subendoteliale va duce la activarea neutrofilelor și formarea de trombi.⁵³ Ultimul proces, descris în Fig. 4.5, este denumit eroziunea plăcii.⁵³ Studiile de

patologie sugerează că proporția de infarcte miocardice cauzate de ruptura plăcii față de eroziune se schimbă, cu mai multe cazuri din cauza eroziunii plăcii și mai puține din cauza rupturii plăcii.^{53,56}

Hemoragia intraplaacă

Hipoxia și factorii de creștere contribuie la neoangiogeneza în cadrul leziunilor aterosclerotice. Această neovascularizare este totuși considerată a fi imatură și foarte susceptibilă la scurgere.⁵⁴ Hemoragia intraplaacă rezultată (vezi Fig. 4.5) este o caracteristică importantă a plăcilor vulnerabile și un posibil predictor al rupturii plăcii.⁵⁴ Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) permite detectarea depunerilor de fier

în plăcile aterosclerotice și astfel pot detecta hemoragii intraplaci. ⁵⁷ Deși s-a raportat că o astfel de imagistică RMN distinge leziunile aterosclerotice ale arterei carotide simptomatice de cele nesimptomatice, ⁵⁷ posibilitățile imagistice ale hemoragiei intraplaci în ateroscleroza coronariană sunt astăzi limitate.

REZUMAT ȘI CONCLUZII

Mecanismele de bază ale aterosclerozei implică acumularea de lipide și activarea imună în peretele vascular (vezi Fig. 4.1). Aceste procese sunt puternic reglate de o serie de mediatori proteici și lipidici specializați, care fie stimulează inflamația și progresia aterosclerozei, fie sunt antiaterosclerotice prin inducerea rezoluției inflamației (vezi Figurile 4.2 și 4.3). Inhibarea mediatorilor antiinflamatori proinflamatori și stimulatori și/sau semnalizarea lor intracelulară (vezi Fig. 4.4) poate prezenta noi ținte terapeutice pentru tratamentul aterosclerozei. ¹⁶ Progresia aterosclerozei coronariene către o placă vulnerabilă include microcalcificări, distrugerea matricei extracelulare, hemoragie intraplaci, degradarea calotei fibroase, eroziunea plăcii și ruperea plăcii (vezi Fig. 4.5), ducând la prezentarea clinică a unui sindrom coronarian acut.

În ciuda scăderii considerabile a morbidității și mortalității cardiovasculare ca urmare a măsurilor actuale de prevenție secundară la pacienții coronarieni, există încă un risc rezidual semnificativ în acest grup. Cunoașterea detaliată a mecanismului de bază al aterosclerozei este necesară pentru a identifica posibile noi ținte terapeutice care arată superioritate atunci când sunt adăugate la strategiile utilizate în prezent pentru prevenirea secundară. Rezultatele RCT în curs și viitoare privind efectele agenților antiinflamatori în prevenirea consecințelor aterosclerozei vor face lumină asupra perspectivei viitoare a -tratamentului antiinflamator ca parte a prevenției cardiovasculare secundare. Pentru a atinge acest scop, studiile experimentale care furnizează rațiunea și dovada conceptului pentru țintele respective, studii observaționale și de biomarkeri în contextul bolii umane și, în final, proiectarea unor studii clinice mari care definesc populația țintă corectă, perioadele de tratament și rezultatele, precum și prezicerea potențialelor efecte secundare, vor fi cruciale pentru dezvoltarea viitoare a terapiilor pentru ateroscleroză.

Referințe

- Hansson GK: Inflamație, ateroscleroză și boală coronariană, *N Engl J Med* 352:1685-1695, 2005.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis, *Nature* 473:317-325, 2011.
- Back M, Gasser TC, Michel JB, et al.: Factori biomecanici în biologia peretelui aortic și a bolilor valvei aortice, *Cardiovasc Res* 99:232-241, 2013.
- Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML, și colab.: Factori biomecanici în ateroscleroză: mecanisme și implicații clinice, *Eur Heart J* 35:3013-3020, 2014.3020a-3020d.
- Înapoi M, Weber C, Lutgens E: Reglarea inflamației plăcii aterosclerotice, *J Intern Med* 278:462-482, 2015.
- Shi GP, Bot I, Kovanen PT: Mast cells in human and experimental cardiometabolic diseases, *Nat Rev Cardiol* 12:643-658, 2015.
- Hansson GK, Hermansson A: Sistemul imunitar în ateroscleroză, *Nat Immunol* 12:204-212, 2011.
- Spitz C, Winkels H, Burger C și colab.: Celulele T reglatoare în ateroscleroză: funcție de reglare imună critică și potențial terapeutic, *Cell Mol Life Sci* 73:901-922, 2016.
- Gistera A, Robertson AK, Andersson J, și colab.: Transformarea semnalizării factorului de creștere-beta în celulele T promovează stabilizarea plăcilor aterosclerotice printr-o cale dependentă de interleukină-17, *Sci Transl Med* 5:196ra100, 2013.
- Seimon T, Tabas I: Mecanisme și consecințe ale apoptozei macrofagelor în ateroscleroză, *J Lipid Res* 50 (Suppl): S382-S387, 2009.
- Serhan CN: Mediatorii lipidici pro-rezolvare sunt lideri pentru fiziologia rezoluției *Nature* 510:92-101, 2014.
- Michel JB, Thauan O, Houard X, și colab.: Determinanți topologici și consecințe ale răspunsurilor adventițiale la leziunea peretelui arterial *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1259-1268, 2007.
- Weih F, Grabner R, Hu D și colab.: Controlul răspunsurilor imune dihotomice înăscute și adaptive de către organele limfoide terțiare ale arterei în ateroscleroză, *Front Physiol* 3:226, 2012.
- Duwell P, Kono H, Rayner KJ și colab.: Inflamaziile NLRP3 sunt necesari pentru aterogeneză și activați de cristalele de colesterol, *Nature* 464:1357-1361, 2010.
- Rajamaki K, Lappalainen J, Oomi K și colab.: Cristalele de colesterol activează inflamaziile NLRP3 în macrofagele umane: o nouă legătură între metabolismul colesterolului și inflamație, *PLoS One* 5:e11765, 2010.
- Înapoi M, Hansson GK: Terapii antiinflamatorii pentru ateroscleroză, *Nat Rev Cardiol* 12:199-211, 2015.
- Ridker PM: De la proteina C-reactivă la interleukină-6 la interleukină-1: deplasarea în amonte pentru a identifica noi ținte pentru ateroprotecție, *Circ Res* 118:145-156, 2016.
- Libby P, Ridker PM: Inflamație și ateroscleroză: rolul proteinei C-reactive în evaluarea riscului, *Am J Med* 116 (Suppl 6A): 9S-16S, 2004.
- van der Vorst EP, Doring Y, Weber C: Chemokine, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35:e52-e56, 2015.
- Burke JE, Dennis EA: Structura/funcția fosfolipazei A2, mecanismul și semnalizarea, *J Lipid Res* 50(Suppl):S237-S242, 2009.
- Suckling KE: Inhibitorii fosfolipazei A2 în tratamentul aterosclerozei: o nouă abordare avansează în clinică, *Expert Opin Investig Drugs* 18:1425-1430, 2009.
- Rosenson RS, Hurt-Camejo E: Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis, *Eur Heart J* 33:2899-2909, 2012.
- Capra V, Back M, Angiolillo DJ și colab.: Impactul activării receptorului vascular de tromboxan prostanoide asupra hemostazei, trombozei, stresului oxidativ și inflamației, *J Thromb Haemost* 12:126-137, 2014.
- Înapoi M, Yin L, Ingelsson E: Inhibitori de ciclooxigenază-2 și risc cardiovascular într-un studiu de cohortă la nivel național după retragerea rofecoxibului, *Eur Heart J* 33:1928-1933, 2012.
- Înapoi M, Dahlen SE, Drazen JM, et al.: Uniunea Internațională de Farmacologie de bază și clinică. LXXXIV: nomenclatura receptorului de leucotriene, distribuția și funcțiile patofiziologice, *Pharmacol Rev* 63:539-584, 2011.
- Back M, Hansson GK: Leucotriene receptors in atherosclerosis, *Ann Med* 38:493-502, 2006.
- Înapoi M: Inhibitori ai căii 5-lipoxigenazei în ateroscleroză, *Curr Pharm Des* 15:3116-3132, 2009.
- Ingelsson E, Yin L, Back M: Studii de cohortă la nivel național al montelukast antagonist al receptorilor de leucotriene și boli cardiovasculare incidente sau recurente, *J Allergy Clin Immunol* 129:702-707, 2012. e2.
- Brezinski DA, Nesto RW, Serhan CN: Angioplastia declanșează leucotrienele intracoronare și lipoxina A4. Impactul terapiei cu aspirină, *Circulation* 86:56-63, 1992.
- Van Noelen L, Back M, Arnaud C și colab.: Suplimentarea cu acid docosahexaenoic modifică incorporarea acizilor grași în țesuturi și previne progresia aterosclerozei induse de hipoxie la șoarecii cu deficit de apolipoproteină E, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 91:111-117, 2014.
- Laguna-Fernandez A, Petri M, Thul S, et al.: În Steinhilber D, editor: *Lipoxygenases in Inflammation*, Springer, Elveția, 2016, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-27766-0_6.
- Petri MH, Laguna-Fernandez A, Gonzalez-Diez M, și colab.: Rolul receptorului FPR2/ALX în dezvoltarea aterosclerozei și stabilitatea plăcii, *Cardiovasc Res* 105:65-74, 2015.
- Back M, Powell WS, Dahlen SE și colab.: Actualizare privind receptorii de leucotriene, lipoxină și oxoicoanoid: IUPHAR Review 7, *Br J Pharmacol* 171:3551-3574, 2014.
- Drechsler M, de Jong R, Rossaint J și colab.: Annexin A1 contracarează recrutarea celulelor mioeloidale arteriale induse de chemokine, *Circ Res* 116:827-835, 2015.
- Fredman G, Kamaly N, Spolitu S, și colab.: Nanoparticulele vizate care conțin pep tide proresolving Ac2-26 protejează împotriva aterosclerozei avansate la șoarecii hipercolesterolemici, *Sci Transl Med* 7, 2015. 275ra20.
- Petri MH, Laguna-Fernandez A, Tseng CN, și colab.: 15-epi-lipoxină A(4) declanșată de aspirina semnalează prin FPR2/ALX în celulele musculare netede vasculare și protejează împotriva hiperplaziei intinale după ligatura carotidei, *Int J Cardiol* 179:370-372, 2015.
- ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein H, et al.: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia, *N Engl J Med* 367:309-318, 2012.
- Martinson F, Petrilli V, Primar A și colab.: Cristalele de acid uric asociate cu guta activează inflamaziile NALP3, *Nature* 440:237-241, 2006.
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A și colab.: Inhibarea interleukinei-1beta și prevenirea evenimentelor cardiovasculare recurente: rațiunea și proiectarea Studiului privind rezultatele trombozei antiinflamatorii Canakinumab (CANTOS), *Am Heart J* 162:597-605, 2011.
- Adamson PD, Newby DE, Dweck MR: Imagistica translațională a aterosclerozei coronariene cu PET, *Cardiol Clin* 34:179-186, 2016.
- Valori de referință pentru colaborarea privind rigiditatea arterială: determinanți ai vitezei unde de puls la persoanele sănătoase și în prezența factorilor de risc cardiovascular: „stabilirea valorilor normale și de referință”, *Eur Heart J* 31:2338-2350, 2010.
- Demer LL, Tintut Y: Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease, *Circulation* 117:2938-2948, 2008.
- Krohn JB, Hutcheson JD, Martinez-Martinez E, și colab.: Vezicule extracelulare în calcificarea cardiovasculară: expansiunea paradigmei actuale, *J Physiol* 594(11):2895-2903, 2016.
- Miller JD, Weiss RM, Heistad DD: Stenoza valvei aortice calcificate: metode, modele și mecanisme, *Circ Res* 108:1392-1412, 2011.
- Massague J, Wotton D: Control transcripțional prin sistemul de semnalizare TGF-beta/Smad, *EMBO J* 19:1745-1754, 2000.
- Schurgers LJ, Uitto J, Reutelsperger CP: Carboxilarea dependentă de vitamina K a proteinei matricei Gla-: o schimbare crucială pentru controlul mineralizării ectopice, *Trends Mol Med* 19:217-226, 2013.
- Brandenburg VM, Schurgers LJ, Kaesler N, et al.: Prevenirea vasculopatiei prin suplimente cu vitamina K: putem transforma ficțiunea în realitate? *Atherosclerosis* 240:10-16, 2015.
- Sandberg WJ, Yndestad A, Oie E, și colab.: Expresia îmbunătățită a celulelor T a ligandului RANK în sindromul coronarian acut: rol posibil în destabilizarea plăcii, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:857-863, 2006.
- Ovchinnikova O, Gylfe A, Bailey L și colab.: Osteoprotegerina promovează formarea capacului fibros în leziunile erosive ale șoarecilor cu deficit de ApoE - raport scurt, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:1478-1480, 2009.
- Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA și colab.: Inactivarea osteoprotegerinei accelerează progresia avansată a leziunilor aterosclerotice și calcificarea în ApoE mai vechi - șoareci, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2117-2124, 2006.
- Panizo S, Cardus A, Encinas M și colab.: RANKL crește calcificarea celulelor musculare netede vasculare printr-o cale dependentă de RANK-BMP4, *Circ Res* 104:1041-1048, 2009.
- Zhou S, Fang X, Xin H și colab.: Osteoprotegerina inhibă calcificarea celulelor musculare netede vasculare prin reglarea în jos a căii de semnalizare Notch1-RBP-Jkappa/Msx2, *PLoS One* 8:e68987, 2013.
- Hansson GK, Libby P, Tabas I: Inflamație și vulnerabilitatea plăcii, *J Intern Med* 278:483-493, 2015.
- Michel JB, Martin-Ventura JL, Nicoletti A, și colab.: Pathology of human plate vulnerability: mechanisms and consequences of intraplate hemorrhages, *Atherosclerosis* 234:311-319, 2014.
- Back M, Ketelhuth DF, Agewall S: Matrix metaloproteinases in atherothrombosis, *Prog Cardiovasc Dis* 52:410-428, 2010.
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al.: Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view *Eur Heart J* 34:719-728, 2013.
- Raman SV, Winner MW 3rd, Tran T și colab.: Caracterizarea plăcii aterosclerotice in vivo folosind susceptibilitatea magnetică distinge plăcile producătoare de simptome, *JACC Cardiovasc Imaging* 1:49-57, 2008.

Disfuncție microvasculară coronariană

Paolo G. Camici, Ornella E. Rimoldi și Filippo Crea



INTRODUCERE, 55

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A CIRCULAȚIEI CORONARĂ, 55

REGLAREA FLUXULUI SANGUIN MIOCARDIC, 55

Vasodilatație metabolică, 57

Autoreglare, prearteriolar

Adaptări la vasodilatația metabolică, 58

Vasodilatație mediată de flux, 58

Rezistență extravasculară, 58

Reglarea neuronală și bioumorală a

microcirculației, 58 Hiperemia reactivă și coronariană

Rezervă de debit, 60

MECANISME DE DISFUNCȚIE MICROVASCULARĂ CORONARĂ, 60

Alterări structurale, 60

Alterări funcționale, 61 Mecanisme extravasculare, 62

CLASIFICAREA CLINICĂ A MICROVASCULARĂ CORONARĂ

DYSFUNCTION, 63

Type 1 Coronary Microvascular Dysfunction, 63

Type 3 Coronary Microvascular Dysfunction, 65

Type 4 Coronary Microvascular Dysfunction, 66

CONCLUDING REMARKS, 66

REFERENCES, 66

INTRODUCERE

Boala aterosclerotică a arterelor coronare epicardice a fost recunoscută drept cauza anginei pectorale de mai bine de 2 secole, iar ocluzia trombotică bruscă a unei artere coronare epicardice a fost bine stabilită ca cauză a infarctului miocardic acut (IMA) de mai bine de 100 de ani. Introducerea arteriografiei coronariene la sfârșitul anilor 1950 a făcut posibilă vizualizarea in vivo a conturului arborelui coronarian epicardic. Aceasta a fost urmată în anii 1970 de dezvoltarea bypass-ului coronarian și a intervenției coronariene percutanate (PCI). Aceste trei tehnici au fost rafinate progresiv de-a lungul anilor și aplicate cu succes la milioane de pacienți din întreaga lume.

Totuși, arterele epicardice sunt doar un segment al circulației coronare arteriale. Ele dau naștere la artere și arteriole mai mici care, la rândul lor, hrănesc capilarele și constituie microcirculația coronariană, care este principalul loc de reglare a fluxului sanguin miocardic. În ultimele 2 decenii, mai multe studii au demonstrat că anomaliile în funcția și structura microcirculației coronariene apar în diferite condiții clinice. În unele cazuri, aceste anomalii reprezintă epifenomene, în timp ce în altele reprezintă markeri importanți de risc sau pot chiar contribui la patogenia ischemiei miocardice, devenind astfel ținte terapeutice.¹⁻³

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A CIRCULAȚIEI CORONARIE

Sistemul arterial coronarian este compus din trei compartimente cu funcții diferite, deși marginile fiecărui compartiment nu pot fi clar definite anatomic (Fig. 5.1). Compartimentul proximal este reprezentat de marile artere coronare epicardice, cunoscute și sub denumirea de *vase de conductanță*. Sunt înconjurate în mare măsură de țesut adipos, au un perete gros cu trei straturi bine reprezentate (advențiție, medie și intimă), posedă vasa vasorum și au diametre cuprinse între aproximativ 500 g m până la 2-5 mm. Aceste artere au o funcție de capacitate și oferă o rezistență redusă la fluxul sanguin coronarian (CBF) (Fig. 5.1A). Distribuția lor a fost împărțită în trei modele.⁴ Modelul de ramificare de tip I este caracterizat de numeroase ramuri care își reduc diametrul pe măsură ce se apropie de endocar. Modelul de tip II este caracterizat prin mai puține ramuri proximale care se canalizează transmural către subendocardul trabeculelor și mușchilor papilari, aranjament care favorizează fluxul sanguin către subendocard. Modelul de tip III se caracterizează prin vase epicardice cu ramuri proximale mici care vascularizează stratul cadran subepicar. În timpul sistolei, arterele epicardice acumulează energie elastică, deoarece își

măresc conținutul de sânge până la aproximativ 25%. Această energie elastică este transformată în energie cinetică a sângelui la începutul diastolei și contribuie la redeschiderea promptă a vaselor intramiocardice care sunt strânse închise prin sistolă. Această din urmă funcție are o relevanță deosebită dacă se consideră că 90% din CBF apare în diastola. Ramurile mai distale ale arterelor coronare au o cale intramiocardică (artere intramurale) și pereți mai subțiri decât ramurile epicardice și nu posedă vasa vasorum (vezi Fig. 5.1A).

Compartimentul intermediar este reprezentat de vasele prearteriolare (Fig. 5.1B). Aceste artere mici au diametre cuprinse între aproximativ 100 și 500 g m, sunt caracterizate printr-o scădere măsurabilă a presiunii de-a lungul lungimii lor și nu sunt sub control vasomotor direct de către metaboliții miocardici difuzibili. Funcția lor specifică este de a menține presiunea la originea arteriolelor într-un interval îngust atunci când presiunea sau fluxul de perfuzie coronariană se modifică. Cele mai proximale (500 până la 150 g m) răspund în mod predominant la modificările debitului, în timp ce cele mai distale (150 până la 100 g m) sunt mai sensibile la modificările de presiune. Compartimentul distal este reprezentat de arteriole, care au diametre mai mici de 100 g m și se caracterizează printr-o scădere considerabilă a presiunii pe parcursul lor. Arteriolele sunt locul de reglare metabolică a fluxului sanguin, deoarece tonusul lor este influențat de substanțele produse de miocitele cardiace din jur în timpul activității lor metabolice^{2-5, 6}.

REGLAREA FLUXULUI SANGUIN MIOCARDIC

Fluxul sanguin miocardic (MBF) este utilizat pentru a indica țesutul per fuziune, adică volumul de sânge pe unitatea de timp pe unitatea de masă cardiacă (mL/min per g). MBF trebuie păstrat distinct de CBF care este utilizat pentru a indica volumul de sânge care curge de-a lungul unui pat vascular pe o unitate de timp (mL/min).

Pompa cardiacă este un organ aerob care necesită perfuzie continuă cu sânge oxigenat pentru a genera adenosin trifosfat (ATP) care este necesar pentru contracție. Rolul circulației coronariene este de a asigura o potrivire adecvată între cererea și oferta miocardică de oxigen. În condiții de repaus, tonusul - microvasculaturii coronare este ridicat. Acest tonus de repaus intrinsec ridicat permite circulației coronariene să crească fluxul atunci când consumul de oxigen miocardic crește (deoarece

extracția de oxigen din sângele arterial este deja aproape de 60-70% în condițiile de bază) prin modificări rapide ale diametrului arteriolar, un mecanism cunoscut sub numele de *hiperemie funcțională*. Scăderea rezistenței arteriolare determină o serie de adaptări vasculare ulterioare care implică toate vasele coronare din amonte. Răspunsul arteriolar inițial este condus de dialogul strict care există între aceste vase și cardiomiocite contractante, care este baza vasodilatației metabolice.⁷

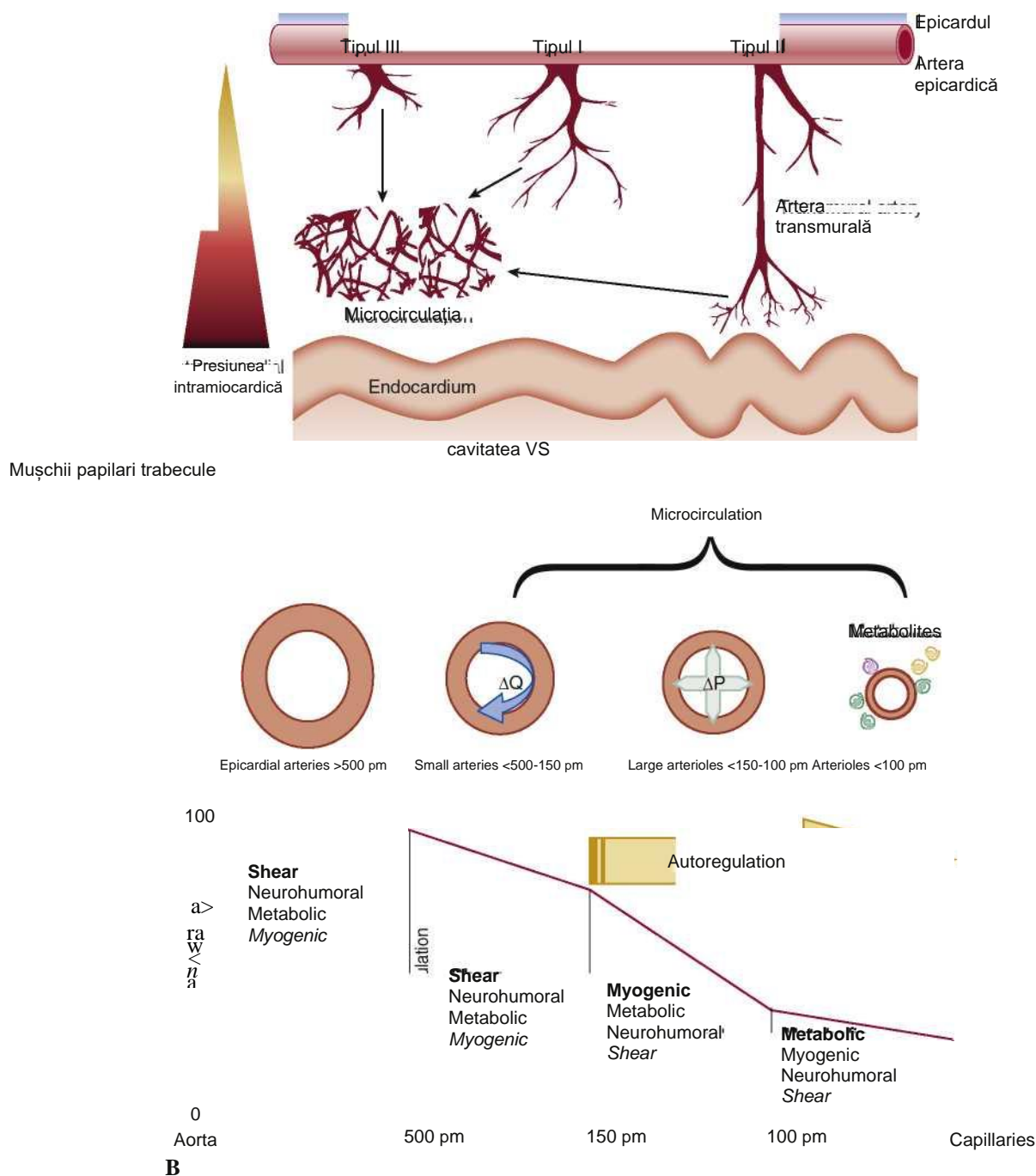


FIG. 5.1 (A) Coronary artery branching patterns. Type I pattern is characterized by multiple early intramural branches; type II distribution is directed to the subendocardial myocardium and papillary muscles with less initial branching. Type III consists of short branches that supply mainly the subepicardial myocardium. Transition to microcirculation corresponds to a diameter of <500 μ m. Intramyocardial pressure progressively increases from the epicardium to the subendocardium. **(B)** Small arteries are more responsive to flow-dependent dilatation. Large arterioles are more responsive to changes in intravascular pressure and are mainly responsible for autoregulation of coronary blood flow (CBF). Arterioles are more responsive to changes in the intramyocardial concentration of metabolites and are mainly responsible for the metabolic regulation of CBF. The proportion of total resistance in epicardial arteries is negligible; small arteries account for 20% and arterioles are the largest accounting for 40%. Control mechanisms are listed by their importance in the global control of the segment of microcirculation. P , coronary pressure; Q , coronary blood flow. (Panel B modified from Toyota E, Koshida R, Hattori N, et al. Regulation of the coronary vasomotor tone: what we know and where we need to go. J Nucl Cardiol. 2001;8(5):599-605.)

Răspunsul coronarian integrat la modificări ale consumului miocardic de oxigen implică (1) vasodilatare metabolică, (2) autoreglare prearteriolară, (3) vasodilatare mediată de flux (dependentă de endoteliu), (4) presiune tisulară extravasculară și (5) control neuromoral.

Vasodilatația metabolică

În condiții normoxice

Metaboliții care controlează fluxul sanguin într-o manieră anticipată sunt produși la o rată direct proporțională cu metabolismul oxidativ (Fig. 5.2). Exemple de astfel de metaboliți sunt dioxidul de carbon (CO_2), care este generat în reacțiile de decarboxilare ale ciclului acidului citric și speciile reactive de oxigen (ROS), care se formează în lanțul respirator proporțional cu consumul de oxigen.³ CO_2 este produs proporțional cu consumul de oxigen și rezultă din reacția piruvat dehidrogenazei și reacții ulterioare de decarboxilare în ciclul acidului citric. Concentrațiile crescute de CO_2 au ca rezultat o creștere a concentrației de protoni (H^+), care constituie probabil stimulul direct pentru vasodilatația coronariană.³ Similar cu producția de CO_2 , producția de peroxid de hidrogen (H_2O_2) este un răspuns de tip feed-forward, prin aceea că producerea acestui ROS este direct legată de consumul de oxigen miocardic.⁸ H_2O_2 este generat prin reducerea cu doi electroni a oxigenului. Acest lucru poate avea loc într-o etapă enzimatică sau, mai de obicei, implică generarea intermediarului ROS, anionul superoxid ($\text{O}_2^{\cdot -}$).^{3,9} În ceea ce privește originea H_2O_2 asociată cu vasodilatația metabolică, există dovezi care susțin generarea sa mitocondrială endotelială.¹⁰⁻¹¹ Proprietățile vasodilatatoare ale H_2O_2 sunt recunoscute de câțiva ani. Dilatarea indusă de H_2O_2 este mediată

în principal de canalele ionice sensibile la 4-aminopiridină, probabil canale K_v . Efectul dilatator coronarian al H_2O_2 poate fi mediat și de canalul Maxi-K de mare conducte sau de prostanoizi.^{11,12}

În condiții hipoxice

Hipoxia este cel mai puternic stimul fiziologic pentru vasodilatația coronară, iar adenoza a fost propusă ca un regulator al CBF ca răspuns la hipoxie.³ Adenoza se formează prin degradarea nucleotidelor de adenină în condițiile în care utilizarea ATP depășește capacitatea celulelor miocardice de a resintetiza compuși cu energie înaltă. Aceasta are ca rezultat formarea monofosfatului de adenzină, care la rândul său este transformat în adenzină de către enzima 5' - nucleotidază. Adenoza difuzează apoi din miocite în lichidul interstițial, unde exercită efecte dilatatoare arteriolare puternice prin stimularea directă a receptorilor A_2 adenoși asupra celulelor musculare netede vasculare. Mai multe descoperiri susțin rolul critic al adenozei în reglarea metabolică a fluxului sanguin.^{5,13} Într-adevăr, producția sa crește în cazurile de dezechilibru în raportul cerere/oferta de oxigen miocardic, cu creșterea concentrației interstițiale de adenzină paralelă cu creșterea CBF.¹⁴

Vasodilatația apare atunci când concentrația de Ca^{2+} în citosolul mușchiului neted vascular scade sau sensibilitatea la Ca^{2+} a elementelor contractile este afectată. Intrarea Ca^{2+} este împiedicată de hiperpolarizarea membranei musculare netede vasculare ca răspuns la activarea canalelor K_{ATP} ^{3,15} (vezi Fig. 5.2).

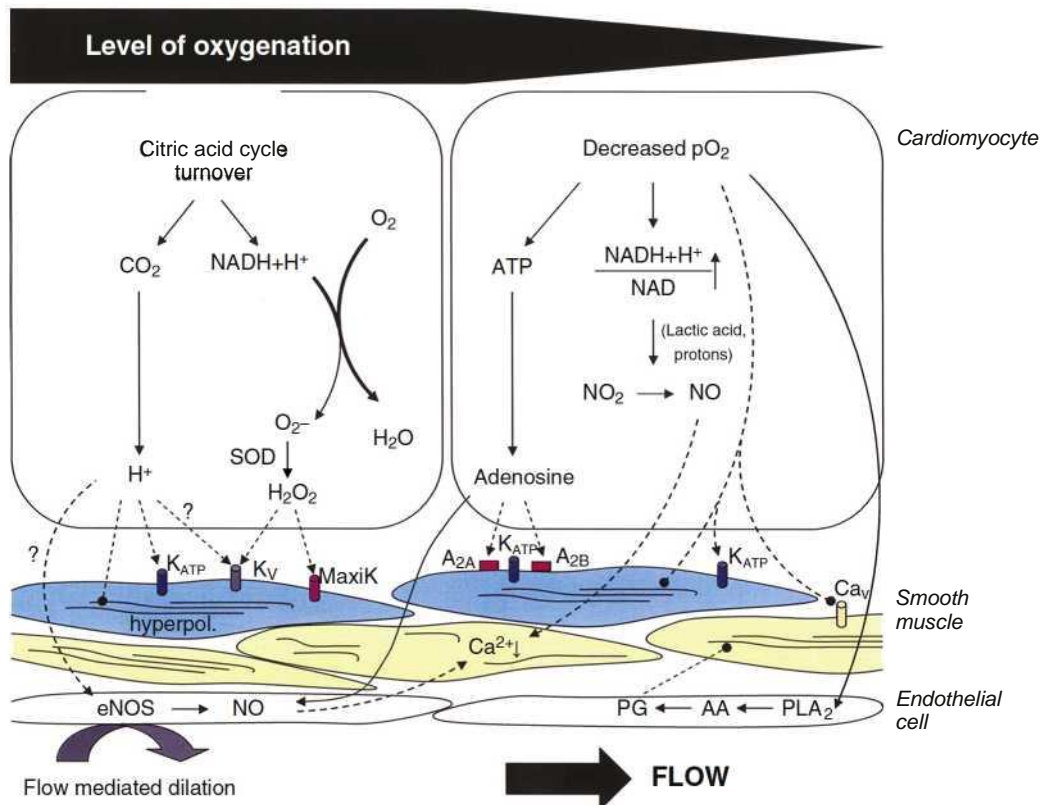


FIG. 5.2 Metabolic coronary flow regulation. The concepts are separated for physiologic conditions (unchanged level of myocardial oxygenation) and pathologic conditions (decreased oxygenation). Biochemical reactions and metabolic interaction are indicated by solid arrows, links to effectors are indicated by broken arrows. Blue and yellow colors indicate the primary response on the level of smooth muscle cells, membrane hyperpolarization, and decreased cytosolic calcium concentration, respectively. Arrows indicate activation; closed pointed ends indicate inhibition. See text for more details. AA, arachidonic acid; PG, prostaglandins; PLA₂, phospholipase A₂. (From Deussen A, Ohanyan V, Jannasch, et al. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. J Mol Cell Cardiol. 2012;52(4):794.)

Autoreglare, adaptări prearteriolare la vasodilatația metabolică

Dilatația arteriolară scade atât rezistența în rețeaua globală, cât și presiunea în vasele prearteriolare distale, care la rândul lor induc dilatarea acestor vase. Este de remarcat faptul că circulația coronariană prezintă o tendință intrinsecă de a menține fluxul sanguin la un ritm constant în ciuda modificărilor presiunii de perfuzie, un mecanism cunoscut sub numele de *autoreglare*. Mecanismul responsabil pentru autoreglare este un răspuns miogen la presiunea de distensie transmurală care provoacă tensiunea peretelui, care implică în primul rând vasele prearteriolare distale: ele se dilată ca răspuns la o reducere a presiunii de perfuzie și se constrâng ca răspuns la o creștere a presiunii de perfuzie.¹⁴⁻¹⁶ In vitro, tonusul mușchilor netezi activ crește aproape liniar cu presiunea transmurală, ceea ce duce la o reducere substanțială a diametrului.² Un mecanism cheie al acestui răspuns miogen este depolarizarea membranei a mușchiului neted vascular ca răspuns la întinderea detectată de un senzor (interacțiuni matrice extracelulară-integrină) care apoi inițiază mecanisme de semnalizare care duc la deschiderea canalelor de cationi nespecifice care promovează un curent Na^+ și/sau Ca^{2+} în interior, deși alte mecanisme contribuie și ele la acest fenomen.¹⁷² (Fig. 5.3). Con tracția miogenă este în cele din urmă cauzată de activarea proteinelor contractile musculare netede de către kinaza lanțului ușor de miozină.^{18, 19}

Vasodilatație mediată de flux

Efortul de forfecare, forța de tracțiune care acționează asupra peretelui vascular, este proporțională cu viteza de forfecare a sângelui, sau viteza și cu viteza viscosității. Atunci când fluxul se modifică, arterele coronare epicardice și prearteriolele proximale au tendința intrinsecă de a menține un anumit nivel de forfecare prin dilatație dependentă de endoteliu, adică producția de oxidanți endoteliali și endoteliali. prostaciclina (PGI_2) și factorii hiperpolarizanți derivați de endotelii (EDHF) stimulați de activarea unor receptori specifici (musca rinic, bradikinină, histamină) sau deformarea mecanică detectată de elementele citoscheletice și glicocalix.^{5, 6, 15, 17} (vezi Fig. 5.3). De fapt, atât forța de forfecare foarte mare, cât și cea foarte scăzută pot pune în pericol interacțiunea dintre elementele sanguine și endoteliul vascular. În absența modificărilor presiunii de perfuzie, variațiile fluxului în arterele coronare epicardice pot fi realizate prin injectarea intracoronară de vasodilatatoare arteriolare, cum ar fi adeno zina. Studiile angiografice umane au arătat că arterele coronare epicardice se dilată ca răspuns la o creștere a fluxului sanguin și că creșterea diametrului coronarian este proporțională cu creșterea fluxului, menținând astfel constantă tensiunea de forfecare.¹ Vasodilatatoarele eliberate de celulele endoteliale ca răspuns la o creștere a tensiunii de forfecare, NO, EDHF și PGI_2 funcționează prin diferite mecanisme pe mușchiul neted subiacent.^{14, 17} (vezi Fig. 5.3). NO este generat prin conversia L-argininei în L-citrulină de către NO sintaza endotelială (eNOS) în prezența unor cofactori precum tetrahidrobiopterina (BH4).¹² NO induce hiperpolarizarea în primul rând prin activarea semnalizării cu guanozin monofosfat ciclic (cGMP) și a canalelor K_{Ca} . În inima umană se produce mai mult de un EDHF în timpul stresului de forfecare și se pare că calea comună este deschiderea canalelor K^+ care provoacă hiperpolarizarea și relaxarea celulelor musculare netede. PGI_2 determină relaxare prin activarea hiperpolarizării dependente de adenilil ciclază/adeno zin monofosfat ciclic (AMPc); acestea din urmă sunt eliberate în circulația coronariană în principal în timpul episoadelor de hipoxie/ischemie^{12, 15} (vezi Fig. 5.3).

Vasoconstrictoarele derivate din endoteliu în condiții normale exercită un efect relativ slab asupra microcirculației coronare (vezi Fig. 5.3). Există unele dovezi care susțin un rol mai semnificativ al endotelinei-1 în boala aterosclerotică sau pentru angiotensina-II în hipertensiunea obezității sau boala arterelor coronare.^{5, 6, 20-22}

Rezistența extravasculară

Pe lângă rezistența vasculară, există o componentă extravasculară a rezistenței datorată forțelor de compresiune produse în timpul contracției cardiace care lovesc pereții vaselor intramiocardice.²³ Aceste forțe de compresiune sistolice extravasculare au două componente: prima este legată de presiunea dezvoltată în cavitatea ventriculară stângă (LV), care este transmisă direct la subendocar, dar scade la aproape zero la suprafața epicardică. Al doilea este îngustarea vasculară cauzată de compresia și îndoirea vaselor care traversează peretele ventricular (vezi Fig. 5.1A). Din cauza acestei presiuni extravasculare ciclice, atât rezistența vasculară, cât și debitul variază considerabil în timpul ciclului cardiac. Presiunea extravasculară poate depăși presiunea de perfuzie coronariană în timpul sistolei, în special în straturile subendocardice interioare. Pe cale de consecință, în timpul sistolei, microvasele subendocardice devin mai îngustate, sau chiar ocluzate, în comparație cu cele din subepicard, iar, la debutul diastolei, prezintă o rezistență mai mare la flux, având nevoie de un timp mai îndelungat pentru a-și relua calibrul diastolic complet. Acesta este motivul pentru care cea mai mare parte a fluxului sanguin către ventriculul stâng are loc în timpul diastolei când presiunea de perfuzie depășește valoarea presiunii extravasculare. La vârful sistolei există chiar reflux în arterele coronare, în special în vasele intramurale și epicardice mici.^{6,23}

Reglarea neuronală și bioumorală a microcirculației

Arterele mici și arteriolele sunt bogat inervate atât de terminalele nervoase simpatice, cât și parasimpatice, care joacă un rol important în reglarea CBF. În circumstanțe normale, pe lângă binecunoscutele sale efecte cronotrope, inotrope și dromotrope mediate de receptorii p_1 adreno-adrenergici, efectul net al activării CB_2 -adrenotrope este crescută vasodilatația arteriolelor coronare mici,²⁴ contribuind astfel la controlul feed forward care nu necesită un semnal de eroare, cum ar fi scăderea tensiunii de oxigen.⁵ În arteriolele subepicardice izolate ale porcinelor, ARNm a adrenoceptorului p_2 este exprimat de aproape 3 ori mai mult decât în arteriolele subendocardice,²⁵ indicând eterogenitatea transmurală. Vasele coronariene sunt, de asemenea, bogate în **adrenoceptori**, un p_1 fiind mai predominant în vasele mai mari și un p_2 în microcirculație. Activarea receptorilor **a**-adrenergici vasculari are ca rezultat o vasoconstricție care concurează cu vasodilatația metabolică. Vasoconstricția coronariană mediată de **receptorii adrenergici** simpatic a fost demonstrată în timpul activării adrenergice, cum ar fi în timpul exercițiilor fizice sau în timpul unui reflex presor rece la om.²⁶

Pe baza dovezilor experimentale, Feigl a emis ipoteza că a existat un efect benefic al acestei influențe vasoconstrictoare paradoxale prin faptul că ajută la menținerea fluxului către cei vulnerabili.

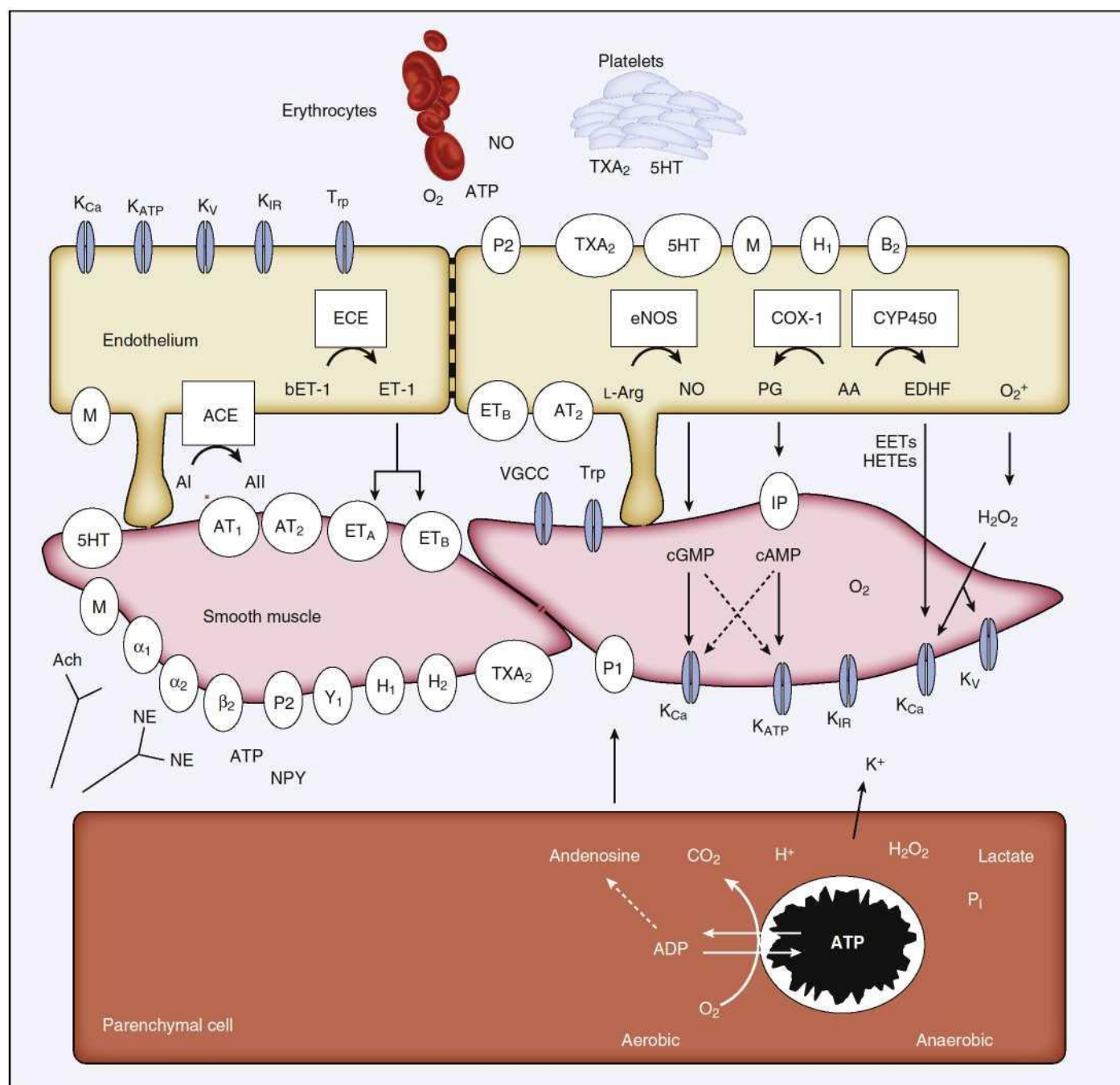


FIG. 5.3 Schematic drawing of endothelium, vascular smooth muscle, and cardiomyocyte. Illustrating neurohumoral, endothelial, and metabolic influences. α_1 , α_1 -adrenergic receptor; α_2 , α_2 -adrenergic receptor; ACh, acetylcholine; AA, arachidonic acid; ACE, angiotensin-converting enzyme; AI, angiotensin I; AII, angiotensin II; AT₁, angiotensin type 1 receptor; AT₂, angiotensin type 2 receptor; ATP, adenosine triphosphate; β_1 , β_1 -adrenergic receptor; B₂, bradykinin type 2 receptor; bET-1, big endothelin-1; COX-1, cyclooxygenase 1; CYP450, cytochrome P450; ECE, endothelin-converting enzyme; EDHF, endothelium-derived hyperpolarizing factor; EETs, epoxyeicosatrienoic acids; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ET_A, endothelin type A receptor; ET_B, endothelin type B receptor; ET-1, endothelin-1; 5HT, 5-hydroxytryptamine and receptor; H₁ and H₂, histamine type 1 and 2 receptors; HETEs, hydroxyeicosatetraenoic acids; H₂O₂, hydrogen peroxide; IP, prostacyclin receptor; K_{ATP}, ATP-sensitive K⁺ channel; K_{Ca}, calcium-activated K⁺ channel; K_R, inward rectifying K⁺ channel; K_v, voltage-gated K⁺ channel; L-arg, L-arginine; M, muscarinic receptor; NE, norepinephrine; NO, nitric oxide; NPY, neuropeptide Y; O₂, oxygen; O₂⁻, superoxide anion; P₁, purinergic type 1 receptor; P₂, purinergic type 2 receptor; PG, prostaglandins; Trp, transient receptor potential channels; TXA₂, thromboxane A₂ and receptor; VGCC, voltage-gated calcium channels; Y₁, neuropeptide Y receptor. (Modified from Duncker DJ, Koller A, Merkus D, et al. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. Prog Cardiovasc Dis. 2015;57(5):409.)

stratul interior al ventriculului stâng, dar numai atunci când ritmul cardiac, contractilitatea și fluxul coronarian sunt mari.²⁷ Cu toate acestea, această ipoteză nu a fost confirmată de studiile ulterioare care nu au reușit să demonstreze un efect favorabil al unei vasoconstricții coronariene adrenergice asupra distribuției fluxului sanguin transmural în condiții fiziologice. Pe de altă parte, o vasoconstricție coronariană -adrenergică este operativă în miocardul ischemic și mai multe studii au demonstrat îmbunătățirea fluxului sanguin subendocardic în urma administrării de blocante -adrenergice.²⁸

Controlul parasimpatic al CBF a fost studiat pe larg la câini. Stimularea vagală produce o dilatare vasodilatatoare uniformă pe

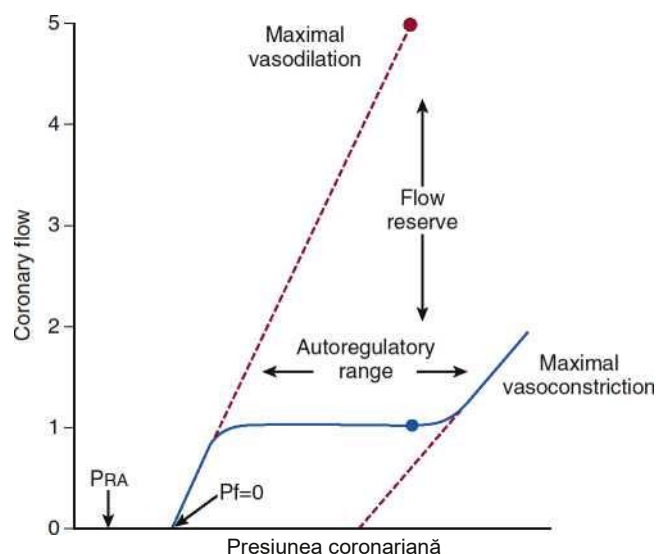
peretele VS, independent de modificările metabolismului miocardic. Răspunsul vagal, care este activat în timpul stimulării baroreceptorilor carotidieni și/sau chemoreceptorilor, depinde de specie și de integritatea

endoteliu. ⁵⁻²⁹ Vasodilatația parasimpatică este atribuită - eliberării de acetilcolină la marginea adventială-medială mediată prin receptorii muscarinici M1 și M2 și activării ulterioare a dilatației mediate de NO endotelial. ⁵

Hiperemia reactivă și rezerva de flux coronarian

Când o arteră coronară epicardică majoră este ocluză pentru o perioadă scurtă de timp, eliberarea ocluziei este urmată de o creștere semnificativă a CBF, un fenomen cunoscut sub numele de *hiperemie reactivă*. Creșterea maximă a fluxului sanguin are loc în câteva secunde după eliberarea ocluziei - iar debitul de vârf, despre care s-a demonstrat că atinge de 4 sau 5 ori valoarea fluxului preischemic - depinde de durata perioadei ischemice pentru timpi de ocluzie de până la 15 până la 20 s. Deși ocluziile de durată mai lungă nu modifică în continuare vârful răspunsului hiperemic, ele afectează durata întregului proces hiperemic, care crește odată cu lungimea ocluziei. Este în general acceptat că ischemia miocardică, chiar și de scurtă durată, este cel mai eficient stimul pentru vasodilatația vaselor rezistive coronariene și că, în circumstanțe normale, debitul de vârf hiperemic reactiv reprezintă debitul maxim disponibil la o anumită presiune de perfuzie coronariană. ⁶ Valori ale CBF comparabile cu debitul de vârf al hiperemiei reactive pot fi atinse folosind vasodilatatoare coronariene, cum ar fi adenzina sau dipiridamol, care induc o vasodilatație „aproape maximă” a microcirculației coronare. ³⁰

Rezerva de flux coronarian (CFR) este un parametru indirect pentru evaluarea funcției globale a circulației coronariene. ³¹ CFR este raportul dintre CBF sau MBF în timpul vasodilatației coronare aproape maxime și fluxul de repaus și este o măsură integrată a fluxului atât prin arterele coronare epicardice mari, cât și prin microcirculație ^{6,30,31}. (Fig. 5.4). Odihnind



SMOCHIN. 5.4 Relația dintre fluxul sanguin coronarian (CBF) și presiunea de perfuzie coronariană în ventriculul stâng. La un nivel constant de consum de oxigen miocardic, CBF este menținut constant pe o gamă largă de presiuni de perfuzie coronariană (linia continuă), incluse în limitele dilatației sau constricției rezistive maxime a vaselor coronare (linii întrerupte). În prezența dilatației maxime a vaselor rezistive, CBF și presiunea de perfuzie coronariană sunt legate liniar (linia întreruptă în stânga). Punctul albastru reprezintă CBF de bază și punctul roșu CBF maxim pentru aceea presiune de perfuzie dată, rezultând un CFR de aproximativ 5. $P_f = 0$, presiune la debit zero; P_{RA} , presiunea atrială dreaptă. (De la Crea F, Lanza GA, Camici PG. Coronary Microvascular Dysfunction. Milano: Springer Verlag Italia; 2014.)

fluxul sanguin este numitorul în formula utilizată pentru calcul CFR; astfel, o creștere a fluxului sanguin în repaus, cum ar fi cea observată adesea la pacienții cu hipertensiune arterială, va duce la o scădere netă a CFR disponibil chiar dacă debitul maxim este normal. Presiunea de perfuzie motrice care determină fluxul la orice nivel dat de rezistență vasculară este presiunea la originea vaselor arteriolare, care, în condiții normale, corespunde îndeaproape presiunii aortice. În timpul dilatației coronare maxime, panta curbei presiune/debit devine foarte abruptă cu o creștere liniară considerabilă a CBF cu creșterea presiunii (vezi Fig. 5.4).

MECANISME DE DISFUNCȚIE MICROVASCULARĂ CORONARĂ

Disfuncția microvasculară coronariană (CMD) (casetele 5.1 și 5.2) poate fi susținută de mai multe mecanisme patogenetice, așa cum este rezumat în tabelul 5.1. Importanța acestor mecanisme pare să varieze în diferite situații clinice, dar mai multe dintre ele pot coexista în aceeași stare. ^{1,6}

Modificări structurale

Anomalii structurale responsabile de CMD au fost demonstrate la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (HCM) și la cei cu hipertensiune arterială. ³² În ambele aceste condiții sunt caracterizate modificări morfologice

CASETA 5.1 Microcirculația coronariană

- Arteriolele intramiocardice cu diametrul sub 500 μ m, care sunt locul principal de reglare a perfuziei miocardice, alcătuiesc microcirculația coronariană.
- Disfuncția microvasculară coronariană este un mecanism suplimentar al ischemiei miocardice.
- Disfuncția microcirculației coronare este cauzată de modificări funcționale și/sau structurale ale arteriolelor intramiocardice precum și de compresia extravasculară crescută.
- Nicio tehnică nu permite vizualizarea directă a anatomiei microcirculației coronare in vivo la om.

CASETA 5.2 Evaluarea funcțională a microcirculației coronariene

- Funcția microvasculară este evaluată indirect, prin măsurarea fluxului sanguin coronarian (CBF) sau miocardic (MBF) și a rezervei de flux coronarian (CFR) sau prin calcularea indicelui de rezistență microvasculară (IMR).
- CBF este volumul de sânge care curge de-a lungul unui pat vascular pe o unitate de timp (mL/min).
- MBF este volumul de sânge pe unitatea de timp pe unitatea de masă cardiacă (mL/min per g).
- CFR este raportul dintre CBF sau MBF în timpul vasodilatației aproape maxime obținute prin intermediul unor medicamente precum adenzina sau dipiridamol față de CBF sau MBF inițial.
- IMR este calculată ca produsul dintre presiunea coronariană distală și timpul mediu de tranzit folosind un fir combinat presiune/temperatură.
- Tehnicile invazive și neinvazive pot fi utilizate pentru a evalua CBF/MBF și CFR, inclusiv firele de flux Doppler intracoronar, Doppler transtoracic, tomografia cu emisie de pozitroni și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă.

TABELUL 5.1 Mecanisme patogenetice și clasificare clinică a disfuncției microvasculare coronariene

	CONFIGURARE CLINICĂ	PRINCIPALE MECANISME PATOGENETICE
Tip 1: În absența bolilor miocardice și CAD obstructive	Factori de risc Angina microvasculară	Disfuncție endotelială Disfuncție SMC Remodelarea vasculară
Tipul 2: În bolile miocardice	Cardiomiopatie hipertrofică Cardiomiopatie dilatată boala Anderson-Fabry Amiloidoză Miocardită Stenoza aortică	Remodelarea vasculară Disfuncție SMC Compresie extramurală Obstrucție luminală
Tip 3: În CAD obstructiv	Angina pectorală stabilă Sindromul coronarian acut	Disfuncția endotelială Disfuncție SMC Obstrucție luminală
Tipul 4: iatrogen	PCI Grefa de artere coronare	Obstrucție luminală Disfuncție autonomă

CAD, boli ale arterelor coronariene; PCI, intervenție coronariană percutanată; SMC, celule musculare netede.

(Din Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. Eur Heart J. 2014;35(17):1101.)

printr-o remodelare adversă a arterelor coronare intramurale - responsabile de îngroșarea peretelui vaselor, în principal din cauza hipertrofiei celulelor musculare netede și a depunerilor crescute de collagen în tunica medie, cu grade variabile de - îngroșare intimală.^{32, 33} Peretele vascular remodelat, hipertrofiat duce la o creștere a ariei peretelui medial, cu o relativă reducere a lumenului vasului. Deși similare calitativ în cele două condiții, aceste modificări anatomice sunt de obicei mai severe la pacienții cu HCM. O caracteristică importantă, comună pacienților cu hipertensiune arterială și celor cu HCM, este caracterul difuz al remodelării microvasculare, care se extinde la întregul ventricul stâng independent de distribuția hipertrofiei ventriculare (adică, simetrică vs asimetrică) și poate implica și porțiuni ale ventriculului drept.^{30, 32, 34} Omologul funcțional al acestor modificări structurale ale peretelui vasului este demonstrația că, la majoritatea acestor pacienți, MBF și CFR maxime sunt tocite în întreg ventriculul stâng.³² Anomalii structurale ale microcirculației coronariene au fost descrise și în alte afecțiuni clinice caracterizate de CMD, inclusiv angina microvasculară primară (MVA). Această afecțiune este definită ca apariția simptomelor anginoase în absența bolii coronariene (CAD) semnificative sau a cardiomiopatiilor.^{35, 36} Analiza biopsiilor endomiocardice obținute de la acești pacienți, totuși, a dat rezultate discordante, ne reprezentând modificări în unele și constatări eterogene în altele, inclusiv hiperplazie și hipertrofie medială, proliferare și degenerare intimală, proliferare a celulelor endoteliale și rarefacție capilară.⁶ În cele din urmă, - modificările structurale ale arteriolelor coronariene intramurale au fost demonstrate în alte boli miocardice, inclusiv amy loidoză și boala Fabry.³⁷

Modificări funcționale

CMD funcțional poate fi cauzat de o combinație variabilă de mecanisme care duc la dilatarea microvasculară coronariană afectată și mecanisme care au ca rezultat creșterea constricției microvasculare coronariene^{1, 5, 6, 11, 13}. (vezi Fig. 5.3).

Modificări ale vasodilației dependente de endotelium

Modificările funcției endoteliale pot afecta CBF atât în repaus,

favorizând susceptibilitatea la stimuli constrictori, cât și în timpul creșterii sarcinii miocardice, așa cum se întâmplă de obicei în timpul efortului.^{2, 14} Producerea și eliberarea NO sunt mecanismele primare ale vasodilației mediate de endotelium și, de asemenea, cele mai vulnerabile în cazul disfuncției endoteliale. Din păcate, NO este o moleculă volatilă, cu un timp de înjumătățire foarte scurt (56 s); prin urmare măsurarea sa directă in vivo este dificilă.

Detectarea anomaliilor în dilatația microvasculară coronariană dependentă de endotelium în cadrul clinic se bazează în principal pe tocirea sau chiar scăderea CBF ca răspuns la stimuli cunoscuți că își exercită efectul vasodilatator prin inducerea eliberării de NO din celulele endoteliale. Stimularea receptorilor muscarinici de către acetilcolină intracoronariană, în asociere cu înregistrarea fluxului Doppler intracoronar, a fost cel mai răspândit stimul folosit în cercetarea clinică, deși este limitat la procedurile invazive.^{38, 39} O alternativă validă pentru evaluarea CMD dependentă de endotelium este reprezentată de testarea presiunii la rece (CPT), care poate fi aplicată neinvaziv în asociere cu tehnici imagistice (de exemplu, tomografia cu emisie de pozitroni [PET]) pentru a măsura MBF.⁴⁰ Dacă endoteliumul este disfuncțional, răspunsul vasodilatator la acești stimuli este tocit și se poate transforma chiar în restricție vasoconstrictivă în caz de afectare severă a funcției endoteliale, datorită efectelor vasoconstrictoare complexe provocate de CPT.⁶

Generarea afectată de NO ca o cauză a disfuncției endoteliale a fost demonstrată în mai multe studii experimentale.^{41, 42} Cea mai frecventă cauză este activitatea redusă a eNOS endotelială, enzima care catalizează sinteza NO din aminoacidul L-arginina, care poate fi cauzată de stimuli nocivi care activează acetilcolina/muscarinic, sutien dkininei, receptorii histaminei sau creșterea forțelor de frecare (adică stresul de forfecare).⁴² În unele cazuri, administrarea cofactorului NO sintezei BH4 poate îmbunătăți și chiar normaliza disfuncția endotelială,⁴³ sugerând astfel că o reducere a acestui cofactor poate fi implicată în afectarea dilatației mediate de endotelium, cel puțin în unele cazuri. Afectarea vasodilației dependente de endotelium poate fi cauzată nu numai de generarea afectată de NO, ci și de degradarea crescută. NO poate fi inactivat de mai mulți factori, cu anionul superoxid „O₂ - jucând un rol major. Generarea în exces de ROS reduce biodisponibilitatea NO prin reacția directă cu NO pentru a forma peroxinitrit (ONOO⁻) și modificarea - cuplajului eNOS. Când este decuplat, în loc să elibereze NO, eNOS produce ROS, iar oxidarea mediată de ROS a cofactorului eNOS BH4 este principalul mecanism responsabil pentru decuplarea eNOS.^{15, 43} Acest lanț de evenimente a fost demonstrat în mai multe afecțiuni care sunt asociate cu afectarea dilatației microvasculare coronariene dependente de endotelium, inclusiv diabet, obezitate,⁴⁴ fumatul și alți factori de risc cardiovascular.^{1, 41} În consecință, administrarea de antioxidanți, care previne formarea de anioni superoxid, inclusiv glutatation și vitamine antioxidante,⁴³ s-a demonstrat că îmbunătățește sau chiar normalizează dilatația microvasculară coronariană dependentă de endotelium atât în condiții experimentale, cât și clinice.^{1, 45}

NO își exercită efectele vasodilatatoare prin difuzarea în citoplasma celulelor musculare netede și prin activarea căii guanilicilclazei (GC) prin legarea de grupele hem ale enzimei.⁴⁶ În anumite circumstanțe, vasodilația dependentă de NO poate fi afectată în ciuda nivelurilor normale de

NU producere. Acest lucru s-ar putea datora oxidării grupelor hem ale GC care face ca enzima să nu răspundă la NO.⁴⁶

Disfuncția endotelială este, de asemenea, probabil să reducă activitatea EDHF și a prostacilinei PGI₂.⁴⁷ Peroxinitritul poate inhiba prostacilina sintetaza, reducând astfel eliberarea de PGI₂. Aceasta induce o schimbare a precursorului PGI₂ PGH₂ către sinteza tromboxanului A₂ (TXA₂), un puternic vasoconstrictor. Cât de mult și în ce cazuri perturbarea acestor factori contribuie în mod semnificativ la CMD în cadrul clinic rămâne în mod substanțial necunoscut, în mare parte din cauza lipsei de teste specifice pentru a evalua aceste căi in vivo.

Modificări ale vasodilației independente de endoteliu

A fost demonstrată o dilatare afectată independentă de endoteliu ca cauză a CMD în mai multe condiții experimentale și clinice, în care creșterea CBF și/sau scăderea rezistenței microvasculare ca răspuns la vasodilatatoarele arteriolare/prearteriolare directe (de exemplu, adenozină, dipiridamol, papaverină) au fost în mod clar anormale.¹³

În ciuda cantității mari de date care documentează rolul dilatației independente de endoteliu a microcirculației coronariene, mecanismele celulare implicate rămân incomplet înțelese. Există două căi intracelulare principale cunoscute care conduc la relaxarea celulelor musculare netede.¹⁵⁻¹⁷ O cale se bazează pe activarea enzimei adenilil ciclază care are ca rezultat producerea de cAMP care acționează prin deschiderea canalelor K_{ATP} și inhibarea afluxului de calciu în celulele musculare netede (vezi Fig. 5.3). Această cale este activată în principal prin stimularea receptorilor A₂ purinergici și a receptorilor adrenergici p₂.^{14, 48} A doua cale intracelulară, menționată anterior, se bazează pe activarea GC, care are ca rezultat producerea de cGMP. Această ultimă cale este activată în principal de NO eliberat de endoteliu, așa cum sa discutat anterior.^{17, 46, 49, 50}

Astfel, mecanismele responsabile pentru un răspuns afectat al celulelor musculare netede la stimulii vasodilatatori pot fi diferite în diferite situații clinice, deoarece pot fi legate de anomalii ale receptorilor specifici sau în una sau ambele căi de semnalizare intracelulare principale care reglează relaxarea celulelor musculare netede. Un răspuns redus la efectul vasodilatator al administrării prelungite la nitrați (rezistența la nitrați), de exemplu, s-a dovedit că apare din cauza unei producții reduse de cGMP, care ar putea fi, de asemenea, implicată într-un răspuns redus la NO (așa cum s-a arătat anterior).⁶

Anomaliile în dilatarea microvasculară coronariană independentă de endoteliu pot implica, de asemenea, deschiderea afectată a canalelor K_{ATP}.^{11, 51} Într-adevăr, activarea cAMP intracelular și cGMP duce la deschiderea canalelor K_{ATP}, ducând în cele din urmă la hiperpolarizarea celulară și închiderea canalelor de calciu dependente de tensiune (vezi Fig. 5.3). În cele din urmă, modificările altor canale K⁺, cum ar fi canalele K_{Ca} și K_v, pot fi, de asemenea, responsabile de afectarea dilatației microvasculare coronariene independente de endoteliu.⁵²

În rezumat, modificările relaxării celulelor musculare netede independente de endoteliu în microcirculația coronariană pot duce la un răspuns vasodilatator afectat la factorii care mediază reglarea metabolică a autoreglării CBF și hiperemia reactivă, precum și dilatația mediată de flux.

Vasoconstricție

Vasoconstricția sporită a microcirculației coronare poate rezulta fie dintr-o eliberare crescută de agonști vasoconstrictori (sistemic sau local) (vezi Fig. 5.3) și/sau o susceptibilitate crescută a celulelor musculare netede la stimuli vasoconstrictor.

Noțiunea că constricția microvasculară coronariană poate provoca ischemie miocardică a fost demonstrată atât la modele

experimentale, cât și la oameni. Unele vasoconstrictoare provoacă constricție microvasculară intensă, selectivă, cu efecte minime asupra arterelor coronare epicardice.^{5, 6, 20, 21, 26} Studiile experimentale la câini au furnizat dovezi că administrarea de endoteline-1 în artera coronariană descendentă anterioară stângă poate determina o reducere dependentă de doză a CBF care duce la ischemie miocardică în absența oricărui efect semnificativ asupra arterelor epicardice.⁵³ Efecte similare au fost observate cu injectarea intracoronară de angiotensină II sau fenilefrină,⁵⁴ și, la iepuri, cu injectarea intracoronară a tripeptidei A t-formil-L-metionin-L-leucil-L-fenilamină, care acționează prin eliberarea de leucotriene din neutrofilele activate.⁵⁵ Aceste substanțe acționează atât asupra arterelor coronare mici subepicardice cât și subepicardice și induc ischemie miocardică transmurală.

La om, dovezile ischemiei miocardice datorate constricției microvasculare coronare provin din studii care arată că injecțiile intracoronare cu neuropeptida Y⁵⁶ sau doze mari de acetilcolină³⁸ poate provoca dureri toracice și evidență obiectivă a ischemiei miocardice la pacienții cu angiograme coronariene normale, în absența modificărilor semnificative ale arterelor coronare epicardice. La pacienții cu stenoze care limitează fluxul, s-a demonstrat că infuzia intracoronară de serotonină provoacă ischemie miocardică cu dovezi de constricție difuză a ramurilor distale și umplere redusă a vaselor colaterale, dar cu modificări minime ale severității stenozei.⁵⁷ Se știe că acest răspuns la serotonină se datorează stimulării receptorilor 5HT ai mușchilor netezi vasculari și endoteliali.

Constricția microvasculară anormală a fost demonstrată la pacienții cu dureri toracice și artere coronare normale și la cei cu angină cronică stabilă.^{39, 57} Constricția microvasculară coronariană intensă este o componentă patogenetică importantă a obstrucției microvasculare (MVO) observată la o proporție substanțială de pacienți cu infarct miocardic cu denivelare a ST (STEMI) după PCI primară.^{30, 58}

Obturare intravasculară

Obturarea intravasculară cauzată de resturile aterosclerotice și materialul trombus apare de obicei în timpul PCI și este legată de manipularea intracoronară a plăcilor friabile, în special în grefele de venă safenă degenerate.⁵⁹ În aceste cazuri, obturarea microvasculară provoacă adesea „infarctlets”, caracterizate - printr-o creștere modestă a biomarkerilor leziunii miocardice și este asociată cu un prognostic mai rău în comparație cu procedurile care nu sunt urmate de nicio creștere a acestor biomarkeri.^{58, 60} Obturarea intravasculară cauzată de microemboli și agregate leucocite-plachetare este un mecanism suplimentar al MVO la pacienții cu STEMI.^{58,61}

MVO este agravată de o interacțiune complexă a evenimentelor legate de ischemie/reperfuzie, inclusiv funcția dis endotelială cu pierderea mecanismelor vasodilatatoare, creșterea vasoconstricției mediata de activarea trombocitelor, eliberarea de TXA₂ și 5HT și reacția inflamatorie.⁶¹

Mecanisme extravasculare

Compresie extramurală

În timpul ciclului cardiac, modelul pulsatil al CBF urmează variații fiziologice tipice, care sunt influențate

de variațiile presiunilor intramiocardice și intracavitare care apar în timpul sistolei și diastolei (vezi Fig. 5.1).^{14, 23} Aproximativ 90% din CBF apare în diastolă și, prin urmare, anomaliile diastolice au un impact mai semnificativ asupra perfuziei miocardice. Cu toate acestea, o creștere a presiunii intramiocardice și intracavitare sistolice, de exemplu în condiții de supraîncărcare a presiunii crescute, poate avea un impact negativ asupra perfuziei miocardice. O compresie microvasculară crescută în timpul sistolei împiedică restabilirea tonusului vaselor subendocardice în diastolă, afectând astfel CBF microvascular diastolică în straturile subendocardice.⁶²

CBF diastolică este afectată ori de câte ori presiunea diastolică intracavitara este crescută. Acesta este cazul în prezența hipertrofiei VS primare sau secundare (LVH)³² și, de asemenea, în prezența disfuncției diastolice ca urmare a creșterii fibrozei interstițiale și perivascularare.⁶³ Insuficiența diastolică a CBF este îmbunătățită atunci când presiunea arterioară în timpul diastolei este semnificativ mai mică decât presiunea intracavitara, ca la pacienții cu stenoză aortică severă, stenoze coronariene critice, constricție prearterioară sau pur și simplu hipotensiune arterială.

Edemul tisular

Anomaliile permeabilității capilare, care favorizează migrarea lichidului intravascular în interstițiu, provoacă edem miocardic și CMD. Studiile experimentale sugerează că edemul per se nu reduce CFR.⁶⁴ Cu toate acestea, edemul poate agrava afectarea CBF în cadrul MVO în STEMI.^{65, 66} Edemul rezultă dintr-o combinație a mai multor mecanisme,⁶⁴ incluzând (1) osmolalitate crescută cauzată de catabolizii miocardici ischemici care se difuzează în spațiul interstițial în timpul fazei ischemice, care reamintește lichidul din compartimentul intravascular în timpul reperfuziei;

(2) permeabilitate vasculară crescută la apă și proteine, precum și transport ionic anormal, ca urmare a leziunii endoteliale care apar în timpul ischemiei/reperfuziei; și

(3) inflamație asociată cu reperfuzie.⁶⁷ Compresia microvasculară coronariană este o altă componentă care favorizează blocarea celulelor intravasculare de către agregatele neutrofile-plachetare. În cele din urmă, edemul miocardic poate apărea în timpul intervenției chirurgicale pe cord deschis.⁶⁴ Creșterea presiunii venoase, în principal în camerele drepte, poate contribui la edem interstițial din cauza presiunii capilare hidrostatice crescute. Din punct de vedere clinic, evaluarea neinvazivă a edemului miocardic și a MVO este acum posibilă utilizând imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă bazată pe T2 și recuperare inversă.^{30,68}

Timpul diastolic

Deoarece CBF apare predominant în timpul diastolei, durata diastolei joacă un rol central în păstrarea perfuziei miocardice. În inima normală, atât perfuzia subendocardică, cât și cea subepicardică se menține într-un timp diastolic foarte scurt, ca în timpul efortului fizic intens. În schimb, o reducere a timpului diastolic poate contribui la determinarea unei reduceri critice a perfuziei miocardice într-un moment în care presiunea coronariană este semnificativ mai mică decât presiunea intracavitara, ca la pacienții cu stenoză aortică.⁶²

CLASIFICAREA CLINICĂ A DISFUNCȚIEI MICROVASCULARE CORONARE

În 2007, Camici și Crea au propus o clasificare clinică a CMD care implică patru tipuri: tip 1: CMD care apare în absența BC și a bolilor miocardice; tip 2: CMD la pacienții cu semne de boli

miocardice; tip 3: CMD la pacienții cu CAD obstructivă; și tipul 4: CMD ca urmare a intervențiilor precum operația de bypass, revascularizarea percutanată etc., definită și ca fiind iatrogenă.¹ După cum sa discutat în secțiunea anterioară, aceste tipuri de CMD pot fi susținute de modificări inerente microvasculaturii (atât structurale, cât și/sau funcționale), precum și de factori care provin din mediul care înconjoară microvascularizația (de exemplu, creșterea presiunii extravasculare). Importanța acestor mecanisme pare să varieze în diferite situații clinice, deși mai multe dintre ele pot coexista la același pacient. Din punct de vedere clinic, CMD poate fi suficient de severă pentru a provoca ischemie miocardică, izolat sau în combinație cu mecanismele tradiționale „epicardice”³⁵ (Fig. 5.5). Ar fi dincolo de scopul acestui capitol să discutăm despre tipul 2 CMD^{32,34}, deoarece ne vom concentra asupra celorlalte trei tipuri.

Disfuncție microvasculară coronariană de tip 1

Acest tip reprezintă contrapartida funcțională a factorilor de risc coronarian tradiționali și este cauza MVA. CMD de tip 1 poate să nu fie asociat cu simptome sau semne de ischemie miocardică, dar poate fi dezvăluit prin demonstrarea unui CFR redus. Deteriorarea CFR poate fi semnificativă, dar cel mai adesea nu este suficient de gravă pentru a limita capacitatea funcțională a inimii în timpul activităților normale ale vieții cotidiene. S-a demonstrat că severitatea reducerii CFR se corelează cu severitatea factorilor de risc subiacente. În plus, corectarea factorului de risc este adesea paralelă cu o îmbunătățire a CFR.³⁰

Fumatul de țigară

Fumatul de țigară este, fără îndoială, un factor de risc bine stabilit pentru bolile cardiovasculare.⁶⁹ CMD a fost demonstrată la fumătorii asimptomatici fără nicio dovadă de CAD, la care CFR a fost redus cu mai mult de 20% în comparație cu valoarea la martorii nefumători.⁷⁰ Dovezi suplimentare care leagă fumatul și CMD au fost derivate dintr-un studiu pe gemeni care demonstrează că CFR a fost mai scăzută la gemenii fumători, comparativ cu gemenii nefumători.⁷¹ Faza gazoasă a fumului de ciga rette conține cantități mari de radicali liberi și chinone lipofile prooxidante, care pot forma radicalul hidroxiperoxid foarte reactiv.⁷² Acesta din urmă crește cantitatea de lipoproteine oxidate de joasă densitate, care, la rândul său, va afecta eNOS și va contribui la disfuncția endotelială.³ Acest lucru este în concordanță cu rezultatele studiului realizat de Kaufmann și colab. demonstrând că administrarea intravenoasă a vitaminei C antioxidante a normalizat CFR la fumători, fără efecte semnificative la subiecții de control nefumători.⁷⁰

Hipercolesterolemie

CFR redus a fost demonstrată la subiecții asimptomatici cu hipercolesterolemie și artere coronare normale din punct de vedere angiografic folosind PET. O corelație inversă semnificativă între CFR și colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută a fost demonstrată la subiecții cu colesterol total crescut, deși nu a putut fi demonstrată nicio relație între colesterolul total și CFR. Aceasta susține un rol patogen direct al acestei subfracții în dezvoltarea CMD.⁷³ Există dovezi că reducerea CFR la pacienții cu dislipidemie poate fi îmbunătățită, cel puțin parțial, prin strategii de scădere a colesterolului.¹ În plus, la pacienții cu hiperlipidemie combinată familială, tratamentul cu receptorul activat de proliferare a peroxizomilor (PPAR) - γ

Mechanisms of myocardial ischemia

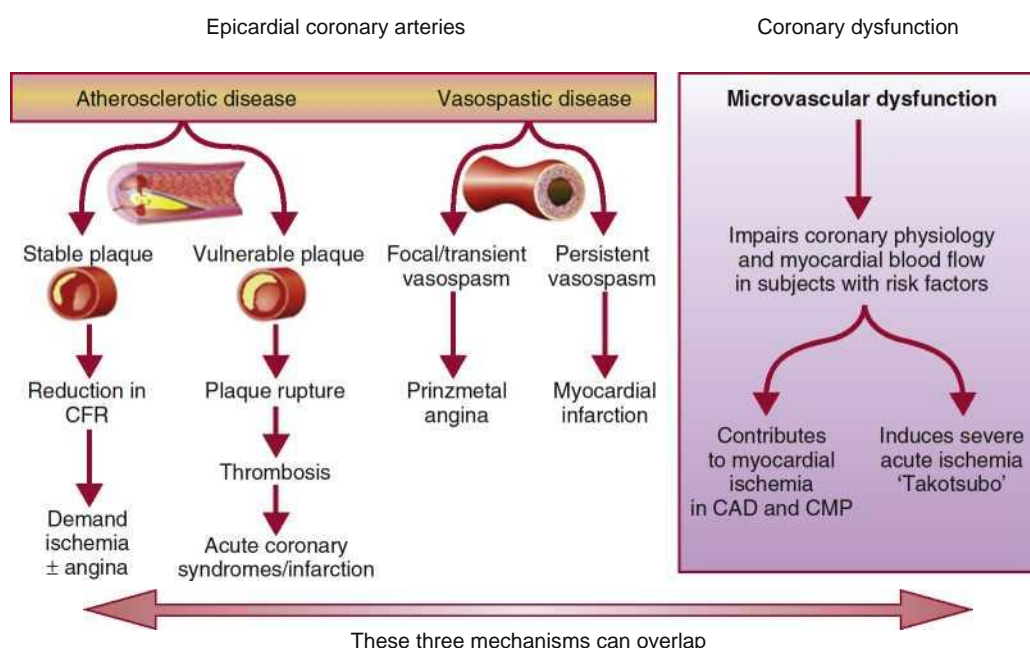


FIG. 5.5 In addition to the "classic" mechanisms (ie, atherosclerotic disease and vasospastic disease) that lead to myocardial ischemia, coronary microvascular dysfunction (CMD) has emerged as a third potential mechanism. As with the other two mechanisms, CMD (alone or in combination with the other two) can lead to transient myocardial ischemia, as in patients with coronary artery disease (CAD) or cardiomyopathy (CMP), or to severe acute ischemia, as observed in Takotsubo syndrome. CFR, coronary flow reserve. (From Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. Eur Heart J. 2014;35(17):1101.)

agonistul pioglitazonă, în plus față de terapia convențională cu scădere a lipidelor, a condus la o îmbunătățire semnificativă a utilizării glucozei miocardice, care a fost paralelă cu o creștere a MBF hiperemic.⁷⁴

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială este un factor de risc independent major pentru evenimente cardiovasculare adverse. Pacienții cu hipertensiune arterială au dovezi de CMD și pot prezenta semne și simptome care sugerează ischemie miocardică chiar și în absența CAD obstructivă.⁷⁵ Tocirea CFR în hipertensiune este severă, mai ales dacă există concomitent LVH. La pacienții cu hipertensiune arterială în stadiul 1-2 și HVS, s-a demonstrat că CFR este tocită transmural datorită unui răspuns hiperemic redus la stres, invers legat de tensiunea arterială sistolică.⁷⁶ Această constatare poate fi explicată prin forțele de compresie extravasculare crescute, cu stres crescut al peretelui sistolic/diastolic și relaxare afectată, care contribuie la afectarea funcției microvasculare. Cu toate acestea, afectarea CFR în hipertensiune arterială nu este neapărat legată de gradul de hipertrofie a cardiomiocitelor. Este strict legată de gradul de remodelare arteriolară și de rarefacție capilară datorată, cel puțin parțial, activării excesive a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.³²⁻⁷⁷ Tratatamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei poate îmbunătăți CFR la pacienții cu hipertensiune arterială. S-a demonstrat, de asemenea, că aceste medicamente îmbunătățesc fluxul coronarian și revin remodelării arteriolare în modelul de șobolan hipertensiv spontan.⁷⁸

Diabetul și rezistența la insulină

S-a sugerat un efect dăunător direct al diabetului asupra funcției vasculare și, în special, a endoteliului, crescând astfel potențialul de vasoconstricție și tromboză. Există, într-adevăr, dovezi consistente că pacienții cu diabet prezintă CMD și că acesta poate fi un marker precoce al aterosclerozei care precede CAD

clinic clinic.¹ Înrăutățirea intoleranței la glucoză și a rezistenței la insulină la pacienții cu sindrom metabolic este paralelă cu afectarea progresivă a funcției microvasculare coronare.^{79, 80} În plus, la pacienții cu diabet zaharat, disfuncția vasodilatatoare coronariană este o corelație puternică, independentă a mortalității cardiace și a mortalității de orice cauză.⁸¹ Deteriorarea perfuziei stresului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 poate fi normalizată acut prin perfuzie de insulină și control glicemic cu gliburidă și metformină sau tiazolidindione sensibilizante la insulină.⁸²⁻⁸⁴

Inflamație

Bolile inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic și scleroza sistemică sunt factori de risc importanți pentru dezvoltarea bolii cardiace ischemice și o sursă de morbiditate și mortalitate cardiovasculară ridicată. La acești pacienți inflamația poate afecta funcția microvasculară coronariană și poate contribui la dezvoltarea ischemiei miocardice în absența CAD obstructivă și chiar în absența altor factori de risc.^{2, 30} Au fost raportate niveluri crescute de markeri ai inflamației, inclusiv proteina C reactivă (CRP) și antagonist al receptorului de interleukină-1, la pacienții cu MVA.⁸⁵ Nivelurile ridicate ale CRP au fost asociate cu frecvența crescută a modificărilor electrocardiografice ischemice.⁸⁶ Mai recent, dovezi obiective care leagă CMD cu inflamația la pacienții cu durere toracică și artere coronare normale din punct de vedere angiografic fără factori de risc convenționali pentru CAD au fost furnizate de Recio-Mayoral și colab.⁸⁷ Ei au demonstrat că pacienții cu niveluri crescute de CRP au un CFR sever redus în comparație cu subiecții de control, o constatare care indică CMD.

Angina microvasculară stabilă

MVA este manifestarea clinică prototipică a CMD de tip 1. MVA primar stabil este definit ca apariția atacurilor anginoase în raport cu efortul, în absența CAD obstructivă, a bolilor miocardice și a oricărei alte boli cardiovasculare semnificative. La acești pacienți CMD este cauza ischemiei miocardice și a durerii toracice. MVA este cauzată de o combinație variabilă de (1) anomalii structurale, (2) modificări ale vasodilatației independente și dependente de endoteliu, (3) modificări ale vasodilatației independente de endoteliu și (4) percepția îmbunătățită a durerii. MVA va fi discutat în detaliu în [Capitolul 25](#).

Disfuncție microvasculară coronariană de tip 3

CMD joacă un rol important atât în CAD stabil, cât și în sindroamele coronariene acute. Această secțiune se va concentra doar pe rolul CMD în CAD stabil. În sindroamele coronariene acute, CMD este implicată în patogeneza MVO, cunoscută și sub denumirea de *fenomen fără reflux*, care apare într-o proporție considerabilă de pacienți cu STEMI, care, în ciuda recanalizării reușite a arterei vinovate, au dovezi de flux angiografic lent sau de MVO și prezintă un risc mai mare de evenimente cardiovasculare adverse la urmărire.

Fiziopatologia disfuncției microvasculare coronariene în boala coronariană stabilă

Rolul jucat de CMD în determinarea severității simptomelor la pacienții cu CAD cronică a fost evidențiat inițial la începutul anilor 1990 la pacienții cu angină pectorală, ocluzie totală a unei singure artere coronare și fără IM anterior.⁶ Acești pacienți au prezentat o variabilitate remarcabilă a pragului lor anginos și ischemic. Angina și semnele electrocardiografice de ischemie la monitorizarea Holter au fost prezente la o frecvență cardiacă relativ scăzută; în schimb, în alte momente în cursul aceleiași zile, atât simptomele, cât și semnele de ischemie au fost absente, în ciuda frecvenței cardiace mult mai mari. Deoarece acești pacienți nu prezentau dovezi de stenoză „dinamică” – adică vasoconstricție la locul unei stenoze care reduce și mai mult lumenul unui vas și astfel crește severitatea stenozei – în arterele epicardice mari, variabilitatea pragului anginos și ischemic ar putea fi explicată doar prin modificări dinamice profunde ale rezistenței microvasculare coronariene.⁸⁸ În conformitate cu această constatare, studiile ulterioare la pacienții cu CAD cu un singur vas au documentat un CFR anormal, măsurat cu PET, în regiunile subtile de artere coronare normale din punct de vedere angiografic.⁸⁹

La pacienții cu CAD obstructivă, dezvoltarea ischemiei miocardice în timpul cererii crescute de oxigen este în general atribuită unei creșteri inadecvate a fluxului din cauza epuizării CFR.⁸⁹ Cu toate acestea, este de remarcat faptul că corelația dintre severitatea stenozei și CFR măsurată in vivo este larg împrăștiată și, prin urmare, alți factori ar putea contribui la dezvoltarea ischemiei miocardice.³¹ În rândul pacienților cu angină stabilă, măsurarea invazivă a rezistenței în segmentul stenotic și microvasculară ca răspuns la stimularea atrială a arătat o rezistență crescută în ambele raioane. Perfuzia intracoronară de adenozină în timpul stimulării a redus rezistența microvasculară, sugerând că CFR nu a fost complet epuizat.⁹⁰ La pacienții cu CAD, vasodilatația arteriolară fiziologică în timpul cererii crescute de oxigen este limitată de prezența stenozei, care determină o scădere constantă a presiunii. Mecanismele de control intrinsec ale circulației coronariene mențin presiunea de antrenare într-un interval de valori suficient de mare pentru a

perfuzia vasele, dar suficient de scăzută pentru a preveni - deteriorarea capilară. Un astfel de control ar putea fi la fel de puternic ca și controlul metabolic, deși cele două pot merge în direcții opuse în prezența CAD. Răspunsul microcirculației la o presiune de perfuzie excesiv de scăzută ar putea fi o vasoconstricție heterogenă care vizează menținerea presiunii cu prețul excluderii unor unități vasculare.⁶

Există dovezi că, pe fondul terapiei medicale optime, revascularizarea prin PCI îmbunătățește simptomele anginoase în comparație cu terapia medicală, deși nu reduce riscul de mortalitate, deces cardiovascular, IM nonfatal sau revascularizare ulterioară.⁹¹ Cu toate acestea, într-o proporție substanțială de pacienți, prevalența anginei la urmărire rămâne ridicată, în ciuda revascularizării cu succes. De exemplu, în studiul Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), mai mult de 30% dintre pacienți sufereau încă de angină la 1 an după PCI, iar la 5 ani de urmărire, incidența anginei nu a fost semnificativ diferită de cea la pacienții care nu au fost supuși unei proceduri de revascularizare.⁹² Aceste constatări sugerează că, deși revascularizarea este eficientă în îndepărtarea stenozei coronariene și a consecințelor ei hemodinamice, alte mecanisme, inclusiv CMD, contribuie la patogeneza ischemiei și anginei la acești pacienți.

La peste 1000 de pacienți cărora li s-a efectuat măsurarea electivă atât a rezervei fracționale de flux (FFR) cât și a indicelui de rezistență microvasculară (IMR),⁹³ Lee et al.⁹⁴ nu a găsit nicio corelație între IMR și FFR sau severitatea leziunii angiografice. Mai mult, predictorii IMR ridicat au fost diferiți de cei pentru un FFR ischemic. Este de previzibil că integrarea IMR în măsurarea FFR poate oferi informații suplimentare cu privire la contribuția relativă a bolii macro și microvasculare la pacienții cu boală cardiacă ischemică.

Cuantificarea neinvazivă a MBF folosind PET a furnizat dovezi clare că includerea CFR în modelele de predicție a riscului a dus la reclasificarea corectă a riscului la o proporție substanțială de pacienți, inclusiv o proporție considerabilă a celor cu risc intermediar.⁸¹⁻⁹⁵⁻⁹⁸ CFR este o măsurătoare integrată a funcției atât a vaselor mari, cât și a microvasculaturii.³⁰ Un CFR anormal oferă o stratificare incrementală a riscului peste cea obținută prin evaluarea semicantitativă convențională a studiilor de perfuzie miocardică (adică, scorurile însumate de repaus și stres). Măsurarea MBF și CFR absolută oferă informații atât cu privire la anomalii de perfuzie regionale, cât și la cele difuze, aceasta din urmă fiind o manifestare tipică a CMD.

Sprijinul acestei ipoteze este oferit de datele raportate de Milo et al.⁹⁹ Ei au descoperit că pacienții cu dovezi de depresie a segmentului ST în timpul testelor de efort au avut un răspuns CBF mai scăzut la adenozină în urma procedurii, deși nu au fost observate diferențe semnificative clinice sau procedurale între pacienții cu rezultate pozitive și negative ale testului de efort.

În CAD stabilă, CMD nu este doar o explicație probabilă a simptomelor care persistă după recanalizarea reușită, ci și un predictor al unui rezultat advers. Măsurarea invazivă a rezervei de viteză a fluxului coronarian (CFVR) a arătat că un CFVR anormal în vasele de referință a fost asociat cu o creștere semnificativă a mortalității la urmărirea pe termen lung.¹⁰⁰ Un alt studiu din același grup a demonstrat că un FFR normal cu un CFVR anormal a fost asociat cu o rată semnificativ crescută a evenimentelor cardiace adverse majore pe parcursul a 10 ani de urmărire, indiferent de FFR.

cut-off aplicat.¹⁰¹ Aceste constatări sugerează cu tărie că rezultatul la acești pacienți a fost determinat de CMD mai degrabă decât de severitatea stenozei funcționale.

Aceste constatări sunt confirmate în continuare de Taqueti și colab., care au măsurat CFR în mod neinvaziv cu PET și amplexarea și severitatea bolii coronariene la angiografie la o cohortă de pacienți cu CAD cronică. Deși acești doi factori au fost slab corelați, severitatea lor a fost asociată în mod independent cu decesul cardiovascular și internarea insuficienței cardiace la 3 ani de urmărire după ajustarea scorului de risc clinic, fracție de ejeție, ischemie globală și revascularizare precoce. În mod interesant, CFR global a avut un impact asupra efectului revascularizării, astfel încât numai pacienții cu CFR scăzut au părut să beneficieze de revascularizare și numai dacă revascularizarea includea bypass arterei coronariene (CABG), iar rata lor de evenimente a fost comparabilă cu pacienții cu CFR conservată. Aceste date ridică ipoteza paradoxală că revascularizarea invazivă la pacienții cu CFR conservată poate contribui la creșterea evenimentelor.¹⁰²

Implicații clinice

O origine microvasculară a anginei la pacienții cu CAD obstructivă poate fi suspectată la pacienții care au angină prelungită sau angină care răspunde slab la nitrații sublinguali (caracteristici clinice observate frecvent la pacienții cu MVA). De asemenea, poate fi suspectată la pacienții la care angina pectorală este mai severă decât se prevede de severitatea stenozei coronariene. În cele din urmă, poate fi suspectată la pacienții la care pragul anginei este remarcabil de variabil, deși această variabilitate poate fi explicată și de prezența stenozei „dinamice”. La pacientul individual, însă, este adesea foarte dificil să se stabilească rolul jucat de CMD în cauzarea anginei.

Este previzibil, totuși, că până la 30% dintre pacienți vor avea persistență a anginei și/sau dovezi de ischemie indusă de stres din cauza CMD persistentă, în ciuda revascularizării coronariene reușite. Astfel, atunci când scopul revascularizării este controlul simptomelor mai degrabă decât îmbunătățirea rezultatului, este întotdeauna în valoare de a testa tratamentul antianginos optim, inclusiv medicamentele care vizează CMD, înainte de a propune o nouă procedură de revascularizare sau repetată.

După revascularizarea miocardică, ar fi foarte de dorit să se identifice acei pacienți care au angină pectorală și ischemie inductibilă cauzată de CMD spre deosebire de cea cauzată de restenoză. În acest context, evaluarea neinvazivă a CFR poate oferi informații utile, incrementale pentru diagnosticul CMD și pentru stratificarea ulterioară a riscului.

Observația că reducerea CFR se datorează în principal reducerilor progresive ale stresului de vârf MBF indică o anomalie primară a funcției vasodilatatoare coronariene și

susține puternic prezența CMD.⁹⁷

Disfuncție microvasculară coronariană de tip 4

În plus față de CMD observată la pacienții cu CAD cronică (adică, tip 3), revascularizarea coronariană prin PCI sau CABG poate induce o încălcare tranzitorie a CFR în teritoriul subțins de o arteră recanalizată cu succes. Acest lucru este cel mai probabil declanșat de un reflex intracoronar care are ca rezultat o constricție reversibilă mediată de **receptorul** adrenergic a microvaselor coronariene care limitează fluxul sanguin hiperemic și poate fi prevenită de **antagoniști** ai receptorilor adrenergici administrați înainte de procedură. Acest fenomen poate contribui la îmbunătățirea întârziată a ischemiei miocardice induse de efort, care poate fi observată după PCI cu succes.^{VIII IX}

În plus față de vasoconstricție, embolizarea microcirculației coronare poate contribui la CMD la pacienții supuși PCI și CABG. Materialul care este spălat din plăci este dislocat distal în microcirculație și poate provoca infarctlets, așa cum este demonstrat de creșterea biomarkerilor de necroză. Într-o meta-analiză care a inclus peste 7500 de pacienți, creșterile troponinei după PCI au fost găsite la 29% dintre pacienți, iar la 15% creșterea a atins criteriul pentru IM. Pacienții cu IM legat de PCI au avut un risc crescut de deces și re-PCI. La urmărire, orice creștere a troponinei a fost asociată cu un risc crescut cu 50% de evenimente cardiovasculare majore.¹⁰³

În cadrul PCI pentru grefe de venă safenă obstrucționată, s-a demonstrat că prevenirea mecanică a embolizării distale prin filtre sau dispozitive de protecție proximală reduce apariția IM periprocedural și a evenimentelor cardiace majore.¹⁰⁴ În ceea ce privește tratamentul farmacologic, sa demonstrat că administrarea de statine reduce la jumătate infarctul periprocedural atât în timpul PCI electivă, cât și în timpul urgent.¹⁰⁵ Similar cu PCI, creșterile substanțiale ale biomarkerilor măsurate la 2 și 24 de ore după CABG s-au dovedit a avea implicații prognostice independente semnificative.¹⁰⁶ Traumele chirurgicale și bypass-ul cardiopulmonar contribuie la un răspuns inflamator sistemic, măsurabil prin citokinele circulante, care promovează CMD. Acest lucru poate fi agravat de mulți factori, inclusiv contactul sângelui cu circuitul bypass-ului, ischemia miocardică în timpul bypass-ului, clampingul încrucișat aortic și leziunea de reperfuzie. În această situație, statinele au, de asemenea, un efect protector, scăzând rata mortalității de toate cauzele, fibrilația atrială și accidentalul vascular cerebral în absența oricărui efect benefic asupra infarctului postoperator sau insuficienței renale.¹⁰⁷ Efectul pleiotrop al statinelor ar putea fi mecanismul presupus al acestei îmbunătățiri a CMD.

Mecanismele ischemiei miocardice sunt multiple și includ boala atât a arterelor coronare epicardice, cât și a microcirculației coronare, iar în anumite circumstanțe aceste două districte vasculare pot fi afectate simultan. Disfuncția microvasculară este cauzată de anomalii funcționale și/sau structurale ale arteriolelor coronariene intramurale, precum și de compresie extravasculară crescută. Disfuncția microvasculară apare adesea la pacienții cu angiograme coronariene normale și poate fi detectată doar prin măsurarea parametrilor funcționali care sondează fiziologia coronariană. Acestea includ CFR și IMR, care pot fi obținute folosind tehnici invazive sau neinvazive. Clinic, CMD a fost clasificată în 4 tipuri și se poate manifesta ca ischemie indusă de efort, ischemie în repaus sau un sindrom coronarian acut.

Referințe

- IX Camici PG, Crea F: Coronary microvascular dysfunction, *N Engl J Med* 356(8):830, 2007.
- Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, și colab.: Reglarea vasculară coronariană, remodelarea și colateralizarea: mecanisme și implicații clinice în numele Grupului de lucru pentru patofiziologia coronariană și microcirculația, *Eur Heart J* 36:3134-1346, 2015.
- Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, și colab.: Mecanisme de reglare a fluxului coronarian metabolic, *J Mol Cell Cardiol* 52(4):794, 2012.
- Tomanek RJ: Structure-function of the coronary hierarchy, *Coronary Vasculature*, New York, 2013, Springer, pp 59.
- TuneJD: Circulația coronariană. În Granger ND, Granger J, editori: *Colocvium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*, San Rafael, CA, 2014, Morgan și Claypool, pp 1.
- Crea F, Lanza GA, Camici PG: *Coronary Microvascular Dysfunction*, Milano, 2014, Springer Verlag Italia.
- Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, și colab.: Discuție între mușchii cardiaci și vasul coronarian, *Physiol Rev* 86(4):1263, 2006.

8. Saitoh S, Zhang C, Tune JD, și colab.: Hydrogen peroxide: a feed-forward dilatator that couples myocardial metabolism to coronary blood flow, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(12):2614, 2006.
9. Liu Y, Bubolz AH, Mendoza S, și colab.: H₂O₂ este factorul transferabil care mediază dilatarea indusă de flux în arteriolele coronare umane, *Circ Res* 108(5):566, 2011.
10. Beyer AM, Durand MJ, Hockenberry J, și colab.: O creștere acută a presiunii intraluminală schimbă mediatorul dilatației mediate de flux de la oxid nitric la peroxid de hidrogen în arteriolele umane, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 307(11):H1587, 2014.
11. Beyer AM, Gutterman DD: Reglarea microcirculației coronare umane, *J Mol Cell Cardiol* 52(4):814, 2012.
12. Gutterman DD, Miura H, Liu Y: Modularea redox a tonului vascular: focalizarea mecanismelor de dilatare a canalelor de potasiu, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(4):671, 2005.
13. Sato A, Terata K, Miura H și colab.: Mecanismul vasodilatației la adenozină în arteriolele coronare de la pacienții cu boli de inimă, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(4):H1633, 2005.
14. Duncker DJ, Bache RJ: Reglarea fluxului sanguin coronarian în timpul exercițiului, *Physiol Rev* 88(3):1009, 2008.
15. Liu Y, Gutterman DD: Controlul vascular la om: accent pe microcirculația coronariană, *Basic Res Cardiol* 104(3):211, 2009.
16. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ: Răspunsul miogenic arteriolar coronarian este independent de liul endotic, *Circ Res* 66(3):860, 1990.
17. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Cauty Jr JM: Reglarea fluxului sanguin coronarian în sănătate și boala cardiacă ischemică, *Prog Cardiovasc Dis* 57(5):409, 2015.
18. Davis MJ, Hill MA: Mecanisme de semnalizare care stau la baza răspunsului miogenic vascular, *Physiol Rev* 79(2):387, 1999.
19. Davis MJ, Wu X, Nurkiewicz TR și colab.: Integritate și mecanotransducție de la răspunsul miogenic, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280(4):H1427, 2001.
20. Merkus D, Duncker DJ, Chilian WM: Reglarea metabolică a tonusului vascular coronarian: rolul endotelinei-1, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283(5):H1915, 2002.
21. Zhang C, Knudsen JD, Setty S și colab.: Vasoconstricția arteriolară coronară la angiotensină II este crescută în sindromul metabolic prediabetic prin activarea receptorilor AT₁, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(5):H2154, 2005.
22. Berwick ZC, Dick GM, Tune JD: Heart of the matter: coronary dysfunction în metabolic syndrome, *J Mol Cell Cardiol* 52(4):848, 2012.
23. Downey JM: Rezistența coronariană extravasculară. În Sperelakis N, editor: *Physiology and Pathophysiology of the Heart*, Boston, 1995, Kluwer, pp 1109.
24. Sun D, Huang A, Mital S și colab.: Norepinefrina provoacă dilatarea mediată de receptorul beta2 a arteriolelor coronare umane izolate, *Circulation* 106(5):550, 2002.
25. Hein TW, Zhang C, Wang W și colab.: Expresia și dilatarea heterogenă a receptorilor beta2-adrenergici în arteriolele coronare din peretele ventricularului stâng, *Circulation* 110(17):2708, 2004.
26. Heusch G, Baumgart D, Camici P și colab.: Vasoconstricția coronariană alfa-adrenergică și ischemia miocardică la om, *Circulation* 101(6):689, 2000.
27. Feigl EO: Paradoxul vasoconstricției coronariene adrenergice, *Circulation* 76(4):737, 1987.
28. Heusch G: Reprint of: the paradox of alpha-adrenergic coronary vasoconstriction revisited, *J Mol Cell Cardiol* 52(4):832, 2012.
29. Broten TP, Miyashiro JK, Moncada S, și colab.: Rolul factorului de relaxare derivat din endoteliu în vasodilatația coronariană parasimpatică, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 262 (5 Pt 2): H1579, 1992.
30. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O: Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment, *Nat Rev Cardiol* 12(1):48, 2015.
31. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM și colab.: Evaluarea anatomică versus fiziologică a bolii coronariene. Rolul rezervei de flux coronarian, al rezervei de flux fracțional și al imagistică cu tomografie cu emisii de pozitroni în lărua deciziilor de revascularizare, *J Am Coll Cardiol* 62(18):1639, 2013.
32. Camici PG, Olivetto I, Rimoldi OE: The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy, *J Mol Cell Cardiol* 52(4):857, 2012.
33. Olivetto I, Girolami F, Sciagra R și colab.: Funcția microvasculară este afectată selectiv la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică și mutații ale genei miofibrilamentului sarcomerului, *J Am Coll Cardiol* 58(8):839, 2011.
34. Maron MS, Olivetto I, Maron BJ și colab.: Cazul ischemiei miocardice în miopatia cardio hipertrofică, *J Am Coll Cardiol* 54(9):866, 2009.
35. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN: Coronary microvascular dysfunction: an update, *Eur Heart J* 35(17):1101, 2014.
36. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL și colab.: Reactivitatea microvasculară coronariană la adenozină prezice un rezultat advers la femeile evaluate pentru suspiciunea de ischemie, din studiul WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), *J Am Coll Cardiol* 55(25):20825, Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge.
37. Spoladore R, Fiscaro A, Faccini A, et al.: Coronary microvascular dysfunction în primary cardio - myopathies, *Heart* 100(10):806, 2014.
38. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U: Modele de răspunsuri vasomotorii coronariene la provocarea intracoronară de acetilcolină, *Heart* 99(17):1288, 2013.
39. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, și colab.: Utilitatea clinică, caracteristicile angiografice și evaluarea siguranței testării provocării acetilcolinei intracoronariene la 921 de pacienți albi consecutivi cu artere coronare neobstruite, *Circulation* 129(17):1723, 2014.
40. Anterior JO, Schindler TH, Facta AD și colab.: Determinanți ai răspunsului fluxului sanguin miocardic la testarea presorului rece și vasodilatația farmacologică la oameni sănătoși, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(1):20, 2007.
41. Levy AS, Chung JCS, Kroetsch JT, și colab.: Nitric oxide and coronary vascular endothelium adaptations în hypertension, *Vasc Health Risk Manag* 5:1075, 2009.
42. Durand MJ, Gutterman DD: Diversitatea în mecanismele vasodilatației dependente de endoteliu în sănătate și boală, *Microcirculation* 20(3):239, 2013.
43. Bendall JK, Douglas G, McNeill E și colab.: Tetrahydrobiopterina în sănătatea și bolile cardiovasculare, *Antioxid Redox Signal* 20(18):3040, 2014.
44. Belin de Chantemele EJ, Stepp DW: Influența obezității și a disfuncției metabolice asupra controlului endotelial în circulația coronariană, *J Mol Cell Cardiol* 52(4):840, 2012.
45. Thomas SR, Witting PK, Drummond GR: Controlul redox al funcției și disfuncției endoteliale: mecanisme moleculare și oportunități terapeutice, *Antioxid Redox Signal* 10(10):1713, 2008.
46. Evora PR, Evora PM, Celotto AC și colab.: Tintele terapeutice cardiovasculare pe calea de semnalizare NO-sGC-cGMP: o privire de ansamblu critică, *Curr Drug Targets* 13(9):1207, 2012.
47. Tsutsui M, Ohya Y, Sugahara K: Ultimele dovezi în cercetarea factorului hiperpolarizant derivat din endoteliu, *Heart J* 76(7):1599, 2012.
48. Eckly-Michel A, Martin V, Lugnier C: Implicarea proteinelor kinazelor ciclice dependente de nucleotide în vasorelaxarea mediată de AMP ciclic, *Br J Pharmacol* 122(1):158, 1997.
49. Lincoln TM, Cornwell TL: Intracellular cyclic GMP receptor proteins, *FASEB J* 7(2):328, 1993.
50. Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP și colab.: Mecanismul molecular al relaxării musculare netede mediată de cGMP, *J Cell Physiol* 184(3):409, 2000.
51. Jackson WF: Canale de potasiu în microcirculația periferică, *Microcirculation* 12(1):113, 2005.
52. Amberg GC, Bonev AD, Rossow CF și colab.: Modularea compoziției moleculare a conductanței mari, canalele K(+) activate de Ca(2+) în mușchiul neted vascular în timpul hipertensiunii, *J Clin Invest* 112(5):717, 2003.
53. Ohta H, Suzuki J, Akima T și colab.: Efectul hemodinamic al antagoniștilor de endotelină la câini cu infarct miocardic, *J Cardiovasc Pharmacol* 31 (Suppl 1): S255, 1998.
54. Johannsen UJ, Mark AL, Marcus ML: Reactivitatea la stimularea nervului simpatic cardiac în timpul dilatației coronare maxime produsă de adenozină, *Circ Res* 50(4):510, 1982.
55. Gillespie MN, Booth DC, Friedman BJ, și colab.: fMLP provokes vasoconstriction coronarian and myocardial ischemia la iepuri, *Am J Physiol* 254(3 Pt 2):H481, 1988.
56. Clarke JG, Davies GJ, Kerwin R și colab.: Infuzia arterială coronară a neuroptidei Y la pacienții cu angină pectorală, *Lancet* 1(8541):1057, 1987.
57. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ și colab.: Efectul serotoninei intracoronare asupra vaselor coronare la pacienții cu angină stabilă și pacienți cu angină variantă, *N Engl J Med* 324(10):648, 1991.
58. Ito H: No-reflow phenomenon and prognosis în patients with acute myocardial infarct, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3(9):499, 2006.
59. Porto I, Belloni F, Niccoli G, et al.: Filter no-reflow during percutaneous coronary intervention of safen vein grafts: incidence, predictors and effect of the type of protection device, *EuroIntervent* 7(8):955, 2011.
60. Corbali R, Larrain G, Nazzari C și colab.: Asociația markerilor neinvazivi ai reperfuziei arterei coronare pentru a evalua obstrucția microvasculară la pacienții cu infarct miocardic acut tratați cu angioplastie primară, *Am J Cardiol* 88(4):342, 2001.
61. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L și colab.: Myocardial no-reflow în humans, *J Am Coll Cardiol* 54(4):281, 2009.
62. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP și colab.: Mecanisme ale disfuncției microcirculatorii coronariene la pacienții cu stenoză aortică și artere coronare normale angiografic, *Circulation* 105(4):470, 2002.
63. Paulus WJ, Tschope C: O nouă paradigmă pentru insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată: comorbiditățile conduc la disfuncția miocardică și remodelarea prin inflamația endotelială microvasculară coronariană, *J Am Coll Cardiol* 62(4):263, 2013.
64. Garcia-Dorado D, Andres-Villarreal M, Ruiz-Meana M, et al.: Myocardial edema: a translational view, *J Mol Cell Cardiol* 52(5):931, 2012.
65. Jaffe R, Charron T, Puley G și colab.: Obstrucția microvasculară și fenomenul de nerefux după intervenția coronariană percutanată, *Circulation* 117(24):3152, 2008.
66. Bekkers SCAM, Yazdani SK, Virmani R, et al.: Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnostic, *J Am Coll Cardiol* 55(16):1649, 2010.
67. Frangogiannis NG: Răspunsul inflamator în leziunea miocardică, repararea și remodelarea, *Nat Rev Cardiol* 11(5):255, 2014.
68. Hammer-Hansen S, Ugander M, Hsu LY și colab.: Distincția miocardului salvat și infarctat în zona ischemică cu risc cu cartografierea T2, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15(9):1048, 2014.
69. Morris PB, Ference BA, Jahangir E și colab.: Efectele cardiovasculare ale expunerii la fumul de țigară și la țigări electronice: perspective clinice din Consiliul de conducere al secțiunii de prevenire a bolilor cardiovasculare și consiliile de carieră timpurie ale Colegiului American de Cardiologie, *J Am Coll Cardiol* 66(12):1378, 2015.
70. Kaufmann PA, Gnechchi-Ruscone T, di Terlizzi M, et al.: Coronary heart disease în smokers: vita min C restores coronary microcirculatory function, *Circulation* 102(11):1233, 2000.
71. Rooks C, Faber T, Votaw J, și colab.: Efectele fumului asupra funcției microcirculatorii coronariene: un studiu pe gemeni, *Atherosclerosis* 215(2):500, 2011.
72. Varela-Carver A, Parker H, Kleinert C și colab.: Efecte adverse ale fumului de țigară și inducerea stresului oxidativ în cardiomiocite și endoteliul vascular, *Curr Pharm Des* 16(23):2551, 2010.
73. Kaufmann PA, Gnechchi-Ruscone T, Schafers KP, și colab.: Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction în hypercholesterolemia, *J Am Coll Cardiol* 36(1):103, 2000.
74. Naoumova RP, Kindler H, Leccisotti L și colab.: Pioglitazonă îmbunătățește fluxul sanguin miocardic și utilizarea glucozei la pacienții diabetici cu hiperlipidemie combinată: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo *J Am Coll Cardiol* 50(21):2051, 2007.
75. Brush Jr JE, Cannon III RO, Schenke WH, și colab.: Angina datorată bolii coronariene microvasculare la pacienții hipertensivi fără hipertrofie ventriculară stângă, *N Engl J Med* 319(20):1302, 1988.
76. Rimoldi O, Rosen SD, Camici PG: Tocierea rezervei de flux coronarian în hipertensiunea arterială cu hipertrofie ventriculară stângă este transmurală și se corelează cu tensiunea arterială sistolică, *J Hypertens* 32(12):2465, 2014.
77. Levy BJ, Duriez M, Samuel JL: Alterarea microvasculară coronariană la șobolani hipertensivi. Efectul tratamentului cu un diuretic și un inhibitor ECA, *Am J Hypertens* 14(1):7, 2001.
78. Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, et al.: Perindopril și indapamidă inversează remodelarea microvasculară coronariană și îmbunătățesc fluxul în hipertensiunea arterială, *J Hypertens* 29(2):364, 2011.
79. Di Carli MF, Charytan D, McMahon GT și colab.: Funcția circulatorie coronară la pacienții cu sindrom metabolic, *J Nucl Med* 52(9):1369, 2011.
80. Schindler TH, Cardenas J, Prior JO, și colab.: Relația dintre creșterea greutatei corporale, rezistența la insulină, inflamație, leptina adipocitokină și funcția circulatorie coronariană, *J Am Coll Cardiol* 47(6):1188, 2006.
81. Mortality VL, Naya M, Foster CR și colab.: Asocierea între disfuncția vasculară coronariană și mortalitatea cardiacă la pacienții cu și fără diabet zaharat, *Circulation* 126(15):1858, 2012.
82. Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M și colab.: Insulina îmbunătățește fluxul sanguin miocardic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană, *Diabetes* 55(2):511, 2006.
83. Schindler TH, Facta AD, Prior JO, et al.: Îmbunătățirea disfuncției vasculare coronariene produsă cu control euglicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Heart* 93(3):345, 2007.
84. Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H și colab.: Anomalii vasomotorii coronariene la persoanele rezistente la insulină, *Ann Intern Med* 140(9):700, 2004.
85. Lanza GA, Sestito A, Cammarota G și colab.: Evaluarea inflamației sistemice și a sarcinii patogenilor infecțioși la pacienții cu sindrom cardiac X, *Am J Cardiol* 94(1):40, 2004.
86. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, și colab.: Proteina C-reactivă, prezentarea clinică și activitatea ischemică la pacienții cu durere toracică și angiogramă coronariene normale, *J Am Coll Cardiol* 41(9):1468, 2003.
87. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG și colab.: Inflamație și disfuncție microvasculară la pacienții cu sindrom cardiac X fără factori de risc convenționali pentru boala coronariană, *JACC Cardiovasc Imaging* 6(6):660, 2013.
88. Pupita G, Maseri A, Kaski JC, et al.: Myocardial ischemia caused by distal coronary-artery con striction în stable angina pectoris, *N Engl J Med* 323(8):514, 1990.
89. Camici PG, Rimoldi OE: The clinical value of myocardial blood flow measurement, *J Nucl Med* 50(7):1076, 2009.
90. Sambucetti G, Marzilli M, Fedele S, et al.: Creșterea paradoxală a rezistenței microvasculare în timpul tahicardiei în aval de o stenoză severă la pacienții cu boală coronariană: inversare prin angioplastie, *Circulation* 103(19):2352, 2001.
91. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al.: Intervenția coronariană percutanată versus terapia medicală optimă în boala coronariană stabilă: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor clinice randomizate, *Circ Cardiovasc Interv* 5(4):476, 2012.
92. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.: Terapia medicală optimă cu sau fără PCI pentru boala coronariană stabilă, *N Engl J Med* 356(15):1503, 2007.
93. Aarnoudse W, Van't Veer M, Pijls NH, et al.: Măsurarea directă a fluxului sanguin volumetric în arterele coronare prin termodiluție, *J Am Coll Cardiol* 50(24):2294, 2007.

94. Lee JM, Layland J, Jung JH, și colab.: Evaluarea fiziologică integrată a bolii cardiace ischemice în practica reală folosind indicele rezistenței microcirculatorii și rezervei de flux fracționat: informații din Registrul internațional de rezistență la microcirculație, *Circ Cardiovasc Intervent* 8(11), 2015. e00.
95. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al.: Valoarea prognostică pe termen lung a tomografiei cu emisie de pozitroni cu perfuzie miocardiană cu ¹³N-amoniac, valoarea adăugată a rezervei de flux coronarian, *J Am Coll Cardiol* 54(2):150, 2009.
96. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA și colab.: Afectarea rezervei de flux miocardic pe imagistica tomografică cu emisie de pozitroni de rubidiu-82 prezice rezultate adverse la pacienții evaluați pentru ischemie miocardică, *J Am Coll Cardiol* 58(7):740, 2011.
97. MurthyVL, Naya M, Foster CR și colab.: Evaluare îmbunătățită a riscului cardiac cu măsuri noninvasive ale rezervei de flux coronarian, *Circulation* 124(20):2215, 2011.
98. Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T și colab.: Predicția evenimentelor cardiovasculare pe termen scurt folosind cuantificarea rezervei globale de flux miocardic la pacienții trimiși pentru imagistica clinică de perfuzie ⁸²Rb PET, *J Nucl Med* 52(5):726, 2011.
99. MiloM, Nerla R, Tarzia P, et al.: Coronary microvascular dysfunction after elective percutaneous coronary intervention: correlation with exercise stress test results, *Int J Cardiol* 168(1):121, 2013.
100. van de Hoef TP, Bax M, Damman P, et al.: Insuficiența autoreglare coronariană este asociată cu evenimente fatale pe termen lung la pacienții cu boală coronariană stabilă, *Circ Cardiovasc Intervent* 6(4):329, 2013.
101. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, și colab.: Baza fiziologică și rezultatul clinic pe termen lung al discordanței între rezerva fracțională de flux și rezerva de viteză coronariană în stenozele coronariene de severitate intermediară, *Circ Cardiovasc Intervent* 7(3):301, 2014.
102. TaquetiVR, Hachamovitch R, Murthy VL și colab.: Rezerva globală a fluxului coronarian este asociată cu evenimente cardiovasculare adverse independent de severitatea angiografică luminală și modifică efectul revascularizării precoce, *Circulation* 131(1):19, 2015.
103. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GGL și colab.: Infarctul miocardic după intervenția coronariană percutanată: o meta-analiză a creșterii troponinei care aplică noua definiție universală, *QJM* 102(6):369, 2009.
104. Mauri L, Cox D, Hermiller J, și colab.: Studiul PROXIMAL: protecție proximală în timpul intervenției grefei de venă safenă folosind sistemul de protecție embolic Proxis: un studiu clinic randomizat, prospectiv, multicentric, *J Am Coll Cardiol* 50(15):1442, 2007.
105. Merla R, Reddy NK, Wang FW și colab.: Meta-analiză a rapoartelor publicate privind efectul tratamentului cu statine înainte de intervenția coronariană percutanată asupra mionecrozei periprocedurale, *Am J Cardiol* 100(5):770, 2007.
106. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH și colab.: Relația dintre nivelurile postoperatorii de troponină cardiacă I și rezultatul chirurgiei cardiace, *Circulation* 114(14):1468, 2006.
107. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL și colab.: Impactul terapiei preoperatorii cu statine asupra rezultatelor adverse postoperatorii la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace: o meta-analiză a peste 30.000 de pacienți, *Eur Heart J* 29(12):1548, 2008.

Precipitanții ischemiei miocardice

Daniel Sedehi și Joaquin E. Cigarroa



INTRODUCERE, 69

Cererea miocardică de oxigen, 69

Aportul de oxigen miocardic, 69

PREDISPOZIȚIE CLINICĂ, 70

FACTORI SPECIFICI DE MEDIU, 70

Hipoxemie, 70

Hiperglicemie, 71

Boala coronariană, 73

Hypercapnia, 72

Acidosis, 72

Hypothermia, 72

SPECIFIC

CARDIOVASCULAR

CONDITIONS, 73

Hyperlipidemia, 73

Hypertension, 73

Hypotension, 73

Boala cardiacă valvulară, 74

Cardiomiopatii, 75 Cardiomiopatie

hipertrofică, 75 Sindrom X, 75

CONCLUZII, 75

REFERINȚE, 76

INTRODUCERE

Ischemia miocardică apare atunci când capacitatea de a furniza oxigen și nutrienți miocardului este depășită de necesarul de oxigen și nutrienți al miocardului. Inima este în primul rând un organ aerob și are un prag îngust pentru un deficit în livrarea de oxigen. Miocardul și, în consecință, circulația coronariană trebuie să se poată adapta rapid pentru a satisface cerințele hemodinamice variate ale organismului. Dezvoltarea ischemiei acute afectează secvențial în mod negativ funcția diastolică, funcția sistolică și modificările electrocardiografice și în final are ca rezultat dureri toracice; o secvență denumită *cascadă ischemică*.¹ În prezența ischemiei cronice, un pacient poate dezvolta disfuncție sistolică și diastolică a ventriculului stâng (LV) și creșterea presiunii diastolice a ventriculului stâng, ducând la insuficiență cardiacă. Comorbiditățile clinice ale pacientului, starea clinică de prezentare și hemodinamica determină pragul de dezvoltare a ischemiei.

Cererea miocardică de oxigen

Cererea miocardică de oxigen este guvernată de trei factori principali: frecvența cardiacă, contractilitatea și tensiunea peretelui. Pe măsură ce frecvența cardiacă crește, necesarul de oxigen miocardic crește, totuși există o scădere concomitentă a perioadei de umplere diastolică, ceea ce, în consecință, scade timpul disponibil pentru perfuzie. Pe măsură ce contractilitatea miocardică crește, necesarul de oxigen și nutrienți crește, de asemenea. Tensiunea peretelui este forța generată de miocard la o preîncărcare și postsarcină date și poate fi calculată prin legea Laplace (Fig. 6.1). Tensiunea peretelui este afectată de postsarcina, dimensiunea camerei (adică, raza) și grosimea peretelui. Din punct de vedere clinic, dimensiunile camerei sunt reduse prin intervenții care reduc preîncărcarea VS, în timp ce postîncărcarea este determinată în mare măsură de tensiunea arterială sistolică. Impactul postîncărcării (adică creșterea tensiunii arteriale sistolice) asupra cererii miocardice de oxigen este mai mare decât impactul preîncărcării sau al ritmului cardiac. Pe măsură ce supraîncărcarea crește, raza ventriculului poate crește și crește și mai mult presiunea necesară ventriculului pentru a propulsa sângele din inimă. Pe măsură ce tensiunea peretelui crește, cererea miocardică de oxigen crește.²

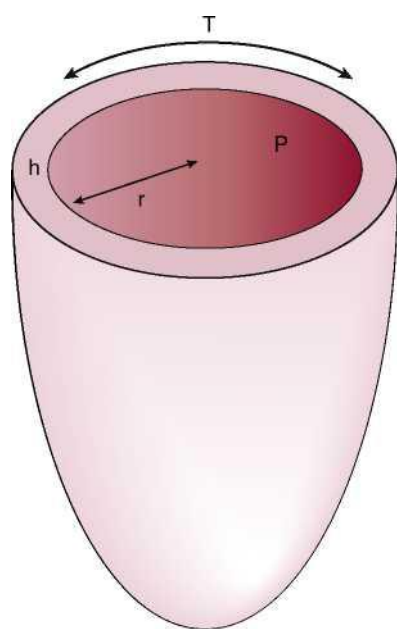
Evaluarea acestor factori este esențială pentru înțelegerea - potențialului unui pacient individual de a dezvolta ischemie miocardică (Tabelul 6.1). Mai mult, fiecare dintre acești determinanți ai cererii miocardice de oxigen reprezintă o țintă importantă de tratament pentru reducerea ischemiei (vezi capitolul 20).

Aportul de oxigen miocardic

Aportul de oxigen miocardic este determinat de transportul de oxigen, livrarea de oxigen și fluxul sanguin arterial coronarian. Perturbațiile oricăreia dintre aceste trei componente vor scădea capacitatea de a îndeplini cerințele metabolice ale miocardului. Împreună cu oxigenul, livrarea substratului metabolic către miocard este facilitată de fluxul sanguin coronarian normal. În starea normală de repaus, inima se bazează în primul rând pe acizi grași și, într-o măsură mai mică, pe glucoză, pentru a facilita metabolismul aerob. Pe măsură ce oferta scade și cererea crește - producând ischemie - miocardul schimbă utilizarea substratului la lactat și glicogen.

Oxigenul este transportat în sânge legat de hemoglobină și se disociază de hemoglobină atunci când este livrat în țesuturi pentru metabolismul oxidativ. Transportul oxigenului și capacitatea de a-l livra la miocite sunt influențate atât de - nivelurile hemoglobinei, cât și de factorii care influențează curba de disociere a oxigenului (Fig. 6.2). Curba normală de disociere a oxigenului facilitează legarea oxigenului de hemoglobină în plămâni și disocierea în țesutul miocardic, unde nivelurile de dioxid de carbon sunt mai mari și pH-ul mai scăzut. Factorii care deplasează curba spre stânga scad eliberarea de oxigen în țesuturi, deoarece molecula de hemoglobină are o afinitate mai mare pentru oxigen; acestea includ hipotermia, scăderea nivelului de 2,3-difosfoglicerat, creșterea pH-ului (alcaloză), scăderea CO₂ și creșterea monoxidului de carbon. În plus, hemoglobinopatiile dobândite, cum ar fi methemoglobinemia, - schimbă curba la stânga cu o creștere netă a afinității pentru oxigen în molecula de hemoglobină afectată.³ Stările clinice, inclusiv hipotermia, tulburările acide/bazice, anemie, hipoxemie, sepsis și hemoglobinopatii pot precipita ischemia la praguri mai mici, chiar și în absența bolii coronariene epicardiale (CAD). Prin scăderea livrării de oxigen către țesuturi, anemia are ca rezultat reducerea aportului de oxigen. La orice nivel de hemoglobină, livrarea de oxigen este influențată în continuare de factorii care guvernează disocierea O₂ de hemoglobină așa cum s-a descris anterior (vezi Fig. 6.2).

Reglarea fluxului sanguin coronarian este esențială pentru ca inima să își adapteze cerințele metabolice și să primească oxigen și substanțe nutritive adecvate. Circulația coronariană este mediata de presiunea de perfuzie (aortică diastolică până la VS diastolică).



$$T = \frac{P \times r}{2h}$$

Laplace Law

SMOCHIN. 6.1 Legea Laplace. Tensiunea peretelui (T) crește direct cu presiunea ventriculară (P), precum și cu raza ventriculului (r). În schimb, grosimea peretelui este invers legată de tensiunea peretelui. (Din Nadruz W. *Myocardial remodeling in hypertension*. J Hum Hypertens. 2015;29(1):1-6.)

TABELUL 6.1 O₂ miocardic Componente de consum

Total	
6-8 ml/min la 100 g	
Distributie	
Bazal	20%
Electric	1%
Lucru de volum	15%
Munca sub presiune	64%
Efectele asupra MVO ₂ ale creșterii cu 50% în	
Stresul pe perete	25%
Contractilitatea	45%
Munca sub presiune	50%
Ritmul cardiac	50%

Componentele individuale sunt defalcate în contribuția lor relativă la consumul de oxigen miocardic (MVO₂).

Adaptare după Gould KL. Stenoza arterei coronare. New York: Elsevier; 1991.

presiune), tonusul arterial (autoreglare), activitatea metabolică, activitatea simpatică/parasimpatică și endoteliul. Reglarea fluxului sanguin coronarian are loc prin căi neuronale, mediatori metabolici, control miogen și forțe de compresie extravasculare (Tabelul 6.2). Medicamentele exogene, inclusiv agonistii/antagonistii α - și β -adrenergici, adenoza și dipiridamolul, influențează fluxul sanguin prin intermediul vaselor epicardice coronare și de rezistență.⁴

Autoreglarea coronariană menține o presiune de perfuzie relativ constantă pe o gamă largă de presiuni medii aortice (40 până la 130 mm Hg).^{5,6} Vasele epicardice nu contribuie la rezistență decât dacă sunt prezente stenoze semnificative clinic. În absența stenozelor de artere coronare, majoritatea rezistenței este asigurată de vasele capilare prearteriolare, arteriolare și intramiocardice (Fig. 6.3). În repaus, capilarele sunt

responsabile pentru 25% din rezistența microvasculară, care crește la 75% în perioadele de hiperemie.⁷ La indivizii normali, fluxul coronarian poate crește de 3 până la 5 ori în condiții de hiperemie maximă. Această capacitate de a crește fluxul sanguin coronarian este denumită *rezervă de flux coronarian* (vezi capitolul 5). Anomalii ale rezervei de flux coronarian apar în multe stări patologice, inclusiv diabet zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie, infarct miocardic, stenoză aortică și cardiomiopatii dilatate idiopatice.⁸⁻¹¹

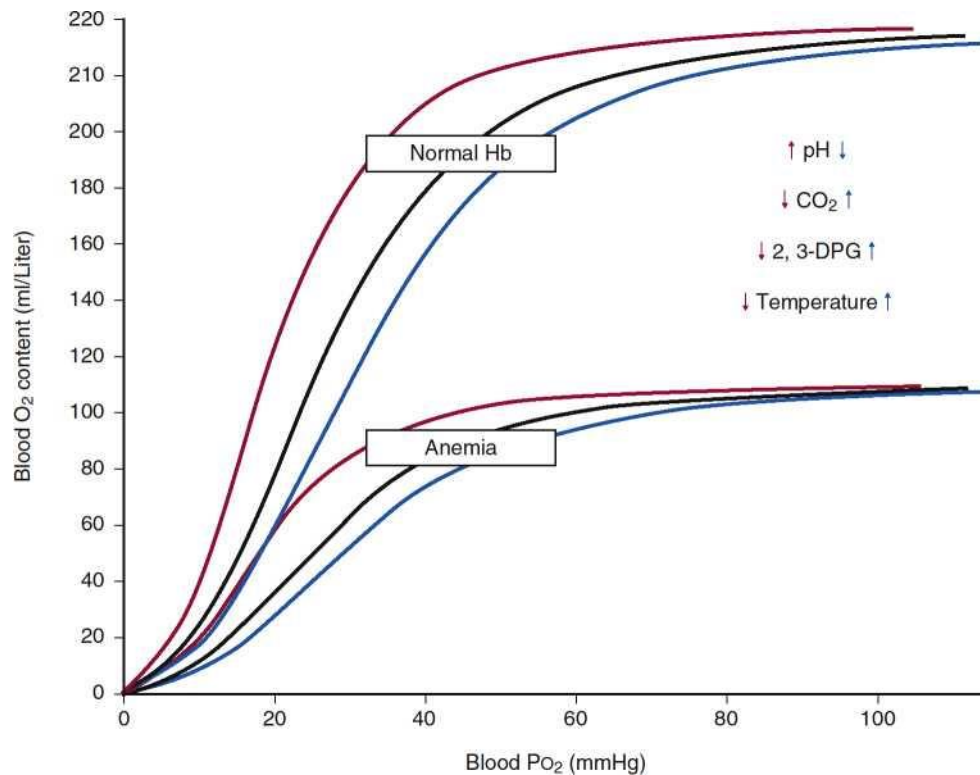
PREDISPOZIȚIE CLINICĂ

Sănătatea și factorii de risc ai unui individ influențează capacitatea sa de a crește fluxul sanguin coronarian pentru a îndeplini cerințele de substrat ale miocardului. Vasele coronariene epicardice și de rezistență trebuie să se poată dilata pentru a crește fluxul sanguin coronar. Factorii care inhibă rezerva normală de flux coronarian vor crește tendința de a dezvolta ischemie miocardică. Mecanismele de bază comune includ disfuncția celulelor endoteliale și o scădere a densității capilare miocardice. Condițiile comune care influențează negativ funcția celulelor endoteliale includ creșterea în vârstă, obezitatea, hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia și, la femei, antecedente de preeclampsie și/sau o stare postmenopauză.^{12,13} În plus, factorii de risc, inclusiv fumatul, stilul de viață sedentar și alimentația deficitară, promovează, de asemenea, disfuncția celulelor endoteliale.^{12,14} Acești factori de risc și condiții clinice scad producția de vasodilatatoare, cum ar fi oxidul nitric (NO) și prostaciclina, crescând în același timp producția de vasoconstrictori puternici, inclusiv endotelina-1. În timp, aceasta produce un mediu protrombotic și stimulează formarea sclerozei ateroscleroze, care poate precipita ischemia. În prezența disfuncției endoteliale, stimulii care în mod normal au ca rezultat vasodilatație pot cauza, în mod paradoxal, o strictă vasoconstricție coronariană și pot precipita ischemia miocardică.

FACTORI SPECIFICI DE MEDIU

Hipoxemie

Indivizii dezvoltă frecvent hipoxemie secundară unor afecțiuni medicale, cum ar fi bolile pulmonare acute sau cronice sau expunerea la medii de mare altitudine, inclusiv călătoriile cu avionul și locuința sau vizitarea localităților de mare altitudine. Pe lângă efectele directe ale hipoxemiei asupra eliberării oxigenului, persoanele care suferă de hipoxemie acută dezvoltă tahicardie și o creștere a produsului presiunii ratei. În absența CAD epicardică, fiziologia coronariană se adaptează la hipoxemie prin vasodilatație coronariană epicardică și o creștere a rezervei de flux coronarian. În prezența bolii coronariene epicardice, este posibil să nu apară vasodilatația coronariană epicardică indusă de hipoxemie; atunci când a fost studiat la indivizi cu mai mult de 50% stenoze în cel puțin un vas epicardic major, a apărut vasoconstricție, ducând la o scădere a fluxului sanguin miocardic global.^{15,16} Ca rezultat, persoanele cu comorbidități, cum ar fi hipertensiunea arterială, pot dezvolta ischemie miocardică la un produs de presiune cu rată maximă mai scăzută, ceea ce le poate limita capacitatea funcțională. O înțelegere a răspunsului normal la hipoxemie și a modificărilor care apar la pacienții cu CAD este esențială în direcționarea managementului pacientului în timpul bolilor critice către



SMOCHIN. 6.2 Curba de disociere a oxigenului. Factorii care afectează disocierea includ pH-ul, CO₂, 2,3-difosfogliceratul (2,3-DPG) și temperatura. Anemia scade capacitatea generală de transport de oxigen a sângelui. P_{O_2} , presiunea parțială a oxigenului. (Din Mairbaurl H. *Celulele roșii în sport: efectele exercițiului și antrenamentului asupra alimentării cu oxigen de către celulele roșii din sânge*. Front Physiol. 2013;4:332.)

TABELUL 6.2 Efectele nete ale răspunsului miogen, mediatorilor metabolici și aportului neurohormonal la rezistența vasculară coronariană, atât în stare normală, cât și cu ateroscleroză

	CORONARIALE NORMALE	ATEROSCLEROZA
Răspunsul miogen		
Dilatare/constricție bazată pe presiune și debit, Dilatare sau constrângere vase de rezistență		Dilatare sau constrângere
Mediatori metabolici		
Adenozină	Dilatarea vaselor de rezistență	Dilatația atenuată
Simpatice		
norepineferină		
α 1	Constricție	Constricție
α 2	Dilatarea	Dilatație atenuată
Parasimpatice		
Acetilcolina	Dilatarea	Constricția vaselor de conducte Dilatația atenuată a vaselor de rezistență

Adaptare după Canty JM. Fluxul sanguin coronarian și ischemia miocardică. În: Bonow RO et al. eds. Boala de inimă a lui Braunwald. Philadelphia: Elsevier; 2012.

minimizarea riscului de ischemie miocardică. Acest lucru ar trebui evaluat cu înțelegerea impactului pe care starea clinică generală a pacientului îl are asupra curbei de disociere a oxigenului, deoarece acest lucru poate avea, de asemenea, un impact negativ asupra pragului de dezvoltare a ischemiei.

Hiperglicemie

Prevalența diabetului zaharat este în creștere și afectează o proporție semnificativă a populației generale. Persoanele cu sindrom metabolic sau cu diabet zaharat au o incidență crescută a ischemiei miocardice și a infarctului miocardic. Pentru pacienții internați cu boli acute, se remarcă adesea hiperglicemia în absența diabetului. Prezența hiperglicemiei, independent de diabet, este acum cunoscută că afectează negativ fiziologia coronariană¹²⁻¹⁷. Într-un studiu pe 104 pacienți fără diabet

(glicemia a jeun <126 mg/dL, hemoglobina A_{1c} <6,5%), s-au efectuat cateterism cardiac și evaluarea fluxului sanguin coronarian, diametrul arterei coronare și rezistența vasculară coronariană. Hiperglicemia nu a afectat dilatarea vaselor epicardice dependente de endoteliu, dar a fost asociată cu afectarea funcției endoteliale în vasele coronare de rezistență. În plus, hiperglicemia a fost asociată cu creșterea rezistenței vasculare coronariene.¹⁸ Aceste efecte asupra fiziologiei coronariene pot contribui la

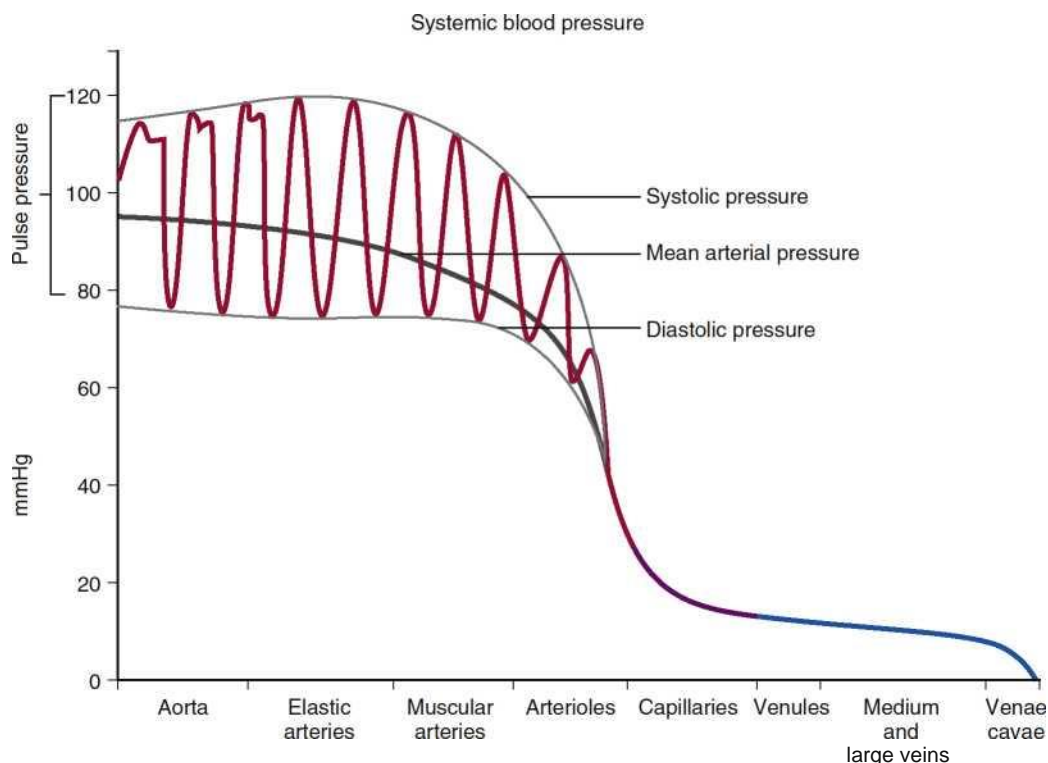


FIG. 6.3 Contributions to resistance within specific coronary vessels. Minimal resistance to flow exists within the epicardial vessels, whereas the majority of the resistance is seen in the arterioles and capillaries. (From <http://cnx.org/contents/A4QcTJ6a@3/Blood-Flow-Blood-Pressure-and-Resistance>)

risc crescut de a dezvolta ischemie miocardică. Dacă tratamentul acut al hiperglicemiei scade riscul de apariție a ischemiei miocardice nu este cunoscut și necesită investigații suplimentare. Diabetul, la fel ca hipertensiunea, joacă un rol cheie în dezvoltarea aterosclerozei, precum și a ischemiei miocardice. Diabetul zaharat duce la dezvoltarea radicalilor liberi de oxigen, inflamație și tonus vascular afectat.¹⁹⁻²¹ Hiperglicemia determină o reglare în jos a sintetazei endogene de oxid nitric, inhibând vasodilatația endogenă prin NO, precum și scăzând inhibarea asociată cu NO a agregării trombocitelor.²²⁻²³ Rezistența la insulină duce la o creștere a acizilor grași liberi, promovând astfel generarea de radicali liberi și inflamația. Diabetul duce, de asemenea, la o suprareglare a endotelinei-1, precum și a angiotensinei II, vasoconstrictori și catalizatori cunoscuți pentru aterogeneză.²⁴ Diabetul contribuie la o alterare a sintezei de collagen, ceea ce duce la slăbirea capacului fibros.²⁵ Alături de efectele sale vasculare, diabetul poate crește natura protrombotică a trombocitelor, ducând la evenimente ischemice suplimentare.¹⁹

Hipercapnie

În absența bolilor respiratorii, dioxidul de carbon, un produs al respirației celulare aerobe, este menținut într-un interval de 35 până la 45 mm Hg. Se știe că nivelurile de dioxid de carbon influențează curba de disociere a oxigenului și fluxul sanguin coronar; producția regională de dioxid de carbon este crucială pentru controlul metabolic al fluxului sanguin miocardic.²⁶ Hipercapnia sistemică este adesea însoțită de doze aci și modificări ale stărilor hemodinamice. Împreună, acestea cresc adesea fluxul sanguin coronarian, în primul rând prin scăderea rezistenței vasculare coronariene.²⁷ În funcție de gradul de activare simpatic, scăderea rezistenței vasculare coronariene poate fi tocită.²⁸ În plus, capacitatea hemoglobinei de a lega oxigenul și de a-l transporta către țesut este afectată atunci când dioxidul de carbon sistemic este crescut și pacientul are acidoză. În consecință, pacienții pot dezvolta ischemie la un produs de

presiune cu viteză de vârf mai scăzută sau atunci când presiunea de perfuzie este afectată negativ, în special în prezența CAD concomitentă.

Acidoza

Prezența acidozei deplasează curba de disociere a oxigenului spre dreapta, ceea ce favorizează disocierea oxigenului de hemoglobină la nivel de țesut. Cu toate acestea, în prezența acidozei sistemice, aceasta scade capacitatea de transport a oxigenului a hemoglobinei și poate contribui la un prag ischemic mai scăzut. În plus, studiile in vitro au arătat că acidoza are un efect inhibitor profund asupra producerii sintezei GMP ciclice celulare, care este în continuare afectată atunci când este cuplată cu prezența hipoxemiei.²⁹

Hipotermie

Hipotermia este acum aplicată în mod obișnuit la pacienții cu stop cardiac în afara spitalului, care au fost reanimați cu succes și care au funcția neurologică afectată. La modelele canine, atât hipotermia indusă de suprafață ușoară (32 ° C) cât și moderată (27 ° C) nu a afectat negativ autoreglementarea coronariană.³⁰ Hipotermia terapeutică reduce frecvența cardiacă, poate scădea amplitudinea cerințelor vasopresoare și poate îmbunătăți minim funcția sistolică.³¹ Spre deosebire de efectele hemodinamice favorabile, hipotermia terapeutică activează trombocitele și poate fi asociată cu o creștere a riscului de tromboză a stentului.³² Cu toate acestea, nu există



dovezi că aceasta modifică pragul pentru ischemie (vezi Fig. 6.2).

CONDIȚII CARDIOVASCULARE SPECIFICE

Hiperlipidemie

Nivelurile crescute de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) conferă un risc crescut de ateroscleroză și ischemie miocardică, iar tratamentul cu agenți modifikatori lipidelor scade acest risc.³³⁻³⁶ Mecanismele de dezvoltare atât a ischemiei, cât și a aterosclerozei sunt multiple, inclusiv dezvoltarea plăcilor încărcate cu lipide determinată de inflamație, oxidarea LDL crescând inflamația și scăderea răspunsului la vasodilatație prin inhibarea directă a vasodilatației dependente de endotelu. ³⁷⁻⁴⁰ S-a demonstrat că îmbunătățirile nivelurilor și diferitele tratamente ale hiperlipidemiei scad evenimentele ischemice recurente, aprofundând înțelegerea relației directe și indirecte dintre hiperlipidemie și ischemia miocardică.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială este un factor important care contribuie la ischemia miocardică⁴¹⁻⁴⁵ cu efecte atât asupra cererii cât și asupra ofertei miocardice de oxigen. Chiar și fără mecanismul adaptativ de lungă durată al hipertrofiei VS, hipertensiunea în sine conduce atât la disfuncție endotelială, cât și la un răspuns dezadaptativ la vasodilatația coronară endogenă determinată de nitrați. Nivelurile crescute de angiotensină II afectează direct ateroscleroza și disfuncția endotelială, prin suprareglarea citokinelor proinflamatorii, cum ar fi interleukin-6, NF-κB și speciile reactive de oxigen.⁴⁶⁻⁴⁸ Hipertensiunea cronică dezactivează mecanismele endogene normale prin care arterele coronare măresc fluxul, în principal prin NO endotelial și prin efectele acestuia asupra celulelor mușchilor netezi.⁴⁹⁻⁵² Managementul hipertensiunii arteriale, în special cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteronă, are un impact semnificativ în scăderea ischemiei miocardice.

Hipotensiune

Hipotensiunea arterială sistemică, cu numeroasele sale cauze, duce la o perfuzie tisulară redusă, inclusiv cea din miocard. Are loc o scădere a presiunii de perfuzie coronariană, ceea ce scade livrarea de oxigen miocardic.⁵³⁻⁵⁶ O creștere a producției de acid lactic agravează și mai mult livrarea oxigenului către miocard.⁵⁷ Acest scenariu este obișnuit în șocul cardiogen, în care agravarea hipotensiunii duce la o creștere a vasoconstricției sistemice, a presiunii diastolice VS și a acidozei agravate, care scad în mod colectiv livrarea de oxigen miocardic. Prezența CAD coexistentă va afecta și mai mult perfuzia țesutului miocardic.⁵⁸

Boala coronariană

Dezvoltarea CAD predispune pacientul să dezvolte ischemie la produse de presiune de vârf mai mici, ceea ce poate limita capacitatea funcțională. Experiențele și activitățile zilnice, - inclusiv factorii de stres emoțional, cum ar fi furia, consumul de tutun și exercițiile fizice, pot declanșa ischemie.⁵⁹ Anomaliile funcției celulelor endoteliale pot duce la o restricție vasoconică paradoxală la stimuli, inclusiv temperaturi scăzute, exerciții fizice,

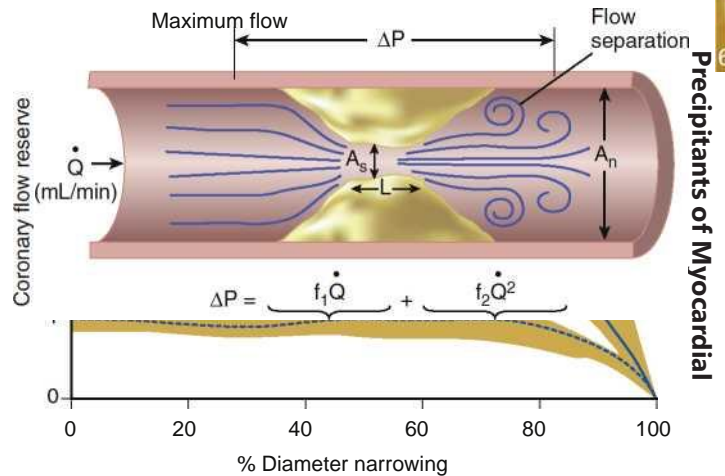


FIG. 6.4 Coronary flow reserve relative to percent of stenosis, shown in both resting and maximal flow states. At maximal flow, less narrowing is needed to produce a change in flow as compared with resting flow, which begins to decrease after 80% stenosis. (Adapted from Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol. 1974;33:87-94.)

SMOCHIN. 6.5 Efectul Bernoulli: mecanica fluidelor unei stenoze. Căderea de presiune într-o stenoză poate fi prezisă prin ecuația Bernoulli. Este invers legat de aria secțiunii transversale minime a stenozei și variază cu pătratul debitului pe măsură ce severitatea stenozei crește. A_n , Aria segmentului normal; A_s , zona stenozei; f_1 , coeficientul de vâscozitate; f_2 , coeficient de separare; L , lungimea stenozei; ΔP , cădere de presiune; flux Q ; ρ , vâscozitatea sângelui; v , densitatea sângelui. (Din Canty JM, Duncker DJ. Fluxul sanguin coronarian și ischemia miocardică. În: Mann DL et al. eds. Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, Elsevier; 2015: Fig. 49.11.)

hipoxemie și factori de stres emoțional, care pot duce la angină. Pe măsură ce stenozele coronariene cresc în severitate, - microcirculația coronară se dilată într-un efort de a menține un flux sanguin adecvat (Fig. 6.4). Dezvoltarea stenozelor epicardice are ca rezultat creșterea rezistenței la fluxul sanguin. Gradientul de presiune care se dezvoltă de-a lungul leziunii este descris de ecuația Bernoulli (Fig. 6.5). Gradientul de presiune este influențat de lungimea leziunii într-un mod liniar, dar este crescut exponențial de reducerea ariei secțiunii transversale. Astfel, mici modificări ale ariei secțiunii transversale pot avea efecte hemodinamice profunde, având în vedere că gradientul de presiune este invers proporțional cu puterea a patra a reducerii lumenului. În timp ce fluxul sanguin în repaus este menținut la niveluri normale până când stenozele coronariene epicardice depășesc aproximativ 85% din diametrul normal al vasului, maximul

$$f_2 = P/2 [1/A_s - 1/A_n]^2$$

VISCOUS SEPARATION

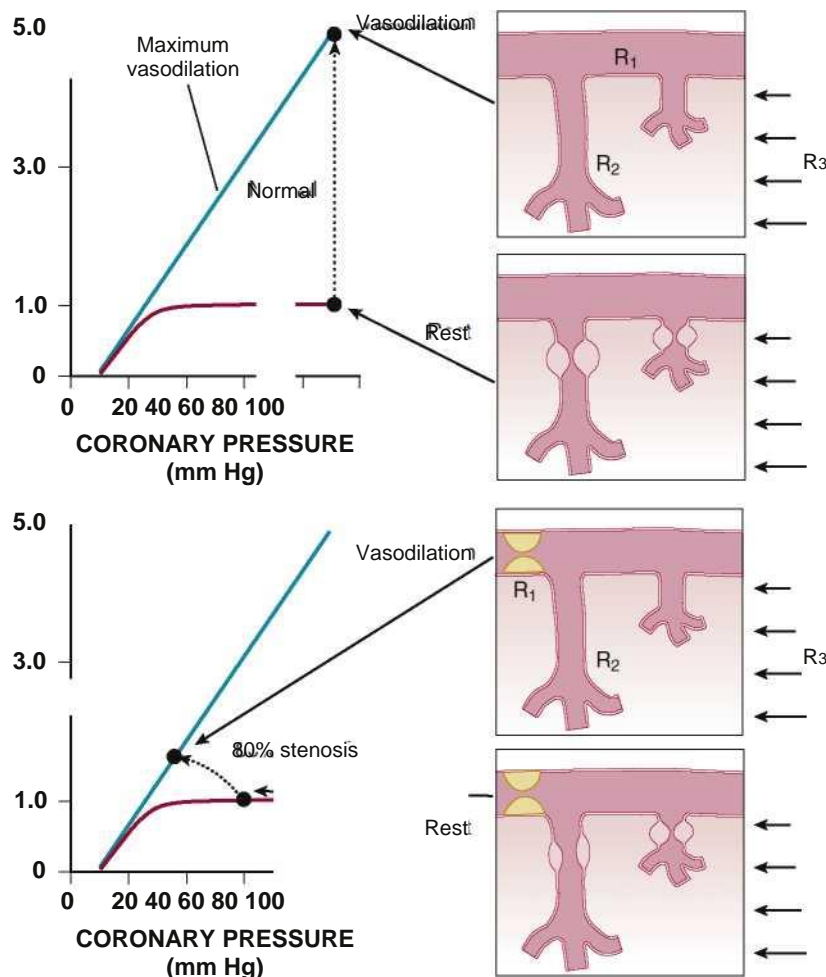


FIG. 6.6 Components of coronary vascular resistance. Without significant epicardial stenosis, the majority of the resistance is due to metabolic and autoregulatory mechanisms and extravascular compressive forces, which increase with flow from epicardium to endocardium. Significant epicardial stenoses contribute to resistance, and once above 80%, they play a majority role in the resistance within that coronary tree. (From Canty JM. *Coronary blood flow and myocardial ischemia*. In: Bonow RO et al. eds. *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2012: Fig. 49.5.)

fluxul sanguin coronarian hiperemic este afectat odată ce - stenoză epicardială depășesc aproximativ 50% (Fig. 6.6).⁶⁰

În prezența CAD, mulți factori pot influența precipitarea ischemiei miocardice, inclusiv frecvența cardiacă, tensiunea arterială, tensiunea peretelui miocardic, presiunea diastolică VS și factori clinici, inclusiv hiperlipidemia, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. Terapiile medicale îndreptate spre scăderea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale și menținerea tensiunii normale a peretelui pot avea un impact favorabil asupra pacientului, îmbunătățind capacitatea funcțională prin îmbunătățirea eliberării de oxigen miocardic, scăzând în același timp necesarul miocardic de oxigen. În plus, medicamentele care scad vasoconstricția epicardică, inclusiv blocantele canalelor de calciu și nitrati, sunt, de asemenea, benefice prin creșterea fluxului sanguin coronarian. Modificările factorilor de risc, inclusiv tratamentul hiperlipidemiei, evitarea fumatului, - plinătatea minții pentru a reduce stresul și exercițiile cardioaerobe consecutive, sunt, de asemenea, benefice în prevenirea ischemiei miocardice.

Boala cardiacă valvulară

Pacienții cu stenoză aortică se plâng adesea de angină, chiar și în absența CAD. Acești pacienți au anomalii multiple, inclusiv postsarcina crescută secundară leziunii valvulare, hipertrofie VS și anomalii în fiziologia coronariană. Factorii care influențează cererea includ ritmul cardiac, presiunea sistolică de vârf a VS,

starea inotropă și zona valvei. Factorii care influențează aportul miocardic includ timpul de umplere diastolică, grosimea peretelui și presiunea diastolică VS. Primul studiu care a indicat un mecanism de dezvoltare a anginei la această populație a fost un studiu al rezervei de flux coronarian.⁶¹ Pacienții cu stenoză aortică și hipertrofie VS fără CAD au fost supuși măsurării rezervei de flux coronarian în momentul operației și au fost comparați cu pacienții care nu prezentau hipertrofie VS. În grupul cu stenoză aortică cu hipertrofie VS, rezerva de flux coronarian a fost redusă cu mai mult de 50%. Ulterior, au fost identificate mai multe perspective asupra mecanismelor ischemiei prin utilizarea rezonanței magnetice cardiace și a tomografiei cu emisie de pozitroni pentru a evalua masa VS și fluxul sanguin miocardic în repaus și în timpul hiperemiei.⁶² Fluxul sanguin miocardic a fost redus într-o măsură mai mare în subendocard decât în subepicard; magnitudinea reducerii fluxului sanguin a fost legată de creșterea severității stenozei aortice. În plus, a existat o corelație puternică între timpul de umplere diastolică și rezerva de flux coronarian. Astfel, timpul și severitatea umplerii diastolice

stenoza valvei aortice poate contribui mai mult la pragul de ischemie decât hipertrofia VS. După înlocuirea valvei aortice, pacienții au adesea regresia hipertrofiei VS, îmbunătățirea rezervei de flux coronarian și îmbunătățirea capacității funcționale cu o reducere a anginei.

Pacienții cu insuficiență aortică se pot plânde de angină pectorală și pot prezenta ischemie miocardică demonstrabilă.⁶³ Etiologia ischemiei coronariene în prezența insuficienței aortice severe a fost atribuită unei scăderi a presiunii diastolice aortice cuplate cu creșterea presiunii telediastolice VS, care poate scădea fluxul sanguin coronarian. Hipertrofia VS și dilatarea VS cresc stresul pe perete.^{64 - 65} Într-un studiu mic, ischemia miocardică nu se corelează direct cu hipertrofia sau dilatarea VS, dar s-a emis ipoteza că este mai mult legată de dinamica fluxului coronarian în regurgitarea aortică severă. Luarea în considerare a furtului coronarian cu insuficiență aortică severă a fost considerată a fi un factor contributiv semnificativ.⁶⁶ Orice leziune valvulară care afectează geometria ventriculară, preîncărcarea sau postîncărcarea poate scădea pragul de dezvoltare a ischemiei miocardice.

Cardiomiopatii

Pacienții cu cardiomiopatii dilatate idiopatice prezintă un risc crescut de a dezvolta ischemie miocardică. Mulți factori influențează această predispoziție, inclusiv prezența comorbidităților, inclusiv hipertensiunea arterială, diabetul și hiperlipidemia, precum și alterarea hemodinamicii, inclusiv tahicardia relativă și creșterile presiunii atriale stângi și ale VS și hipertensiunea pulmonară secundară. Modificările în geometria VS, inclusiv o creștere a dimensiunii diastolice VS au un impact negativ asupra tensiunii peretelui. Studiile clinice au demonstrat că creșterile atât ale presiunii atriale stângi, cât și ale VS predispun pacienții să dezvolte ischemie. În plus față de efectele lor asupra cererii de oxigen, creșterile presiunilor atriale stângi și ale VS afectează negativ fluxul sanguin miocardic și rezerva de flux coronarian, parțial prin inversarea raportului fluxului sanguin miocardic endocardic/epicardic.⁶⁷ În plus, atunci când presiunile diastolice ale VS sau atriale stângi sunt crescute, presiunile de antrenare coronare se schimbă de la diferența dintre presiunea aortică și cea atrială dreaptă la diferența dintre presiunea aortică și cea VS. Pe măsură ce presiunea în ventriculul stâng crește, rezistența capilară crește deoarece capilarele se prăbușesc secundar creșterii presiunii exercitate de creșterile presiunii diastolice IV, iar acest lucru are ca rezultat o reducere a fluxului sanguin coronarian.⁶⁸ În plus, pacienții cu cardiomiopatii dilatate idiopatice au, de asemenea, o reducere a densității și diametrului arterei capilare care afectează și mai mult rezerva de flux coronarian.¹¹ Având în vedere aceste anomalii în circulația coronariană, eforturile de optimizare a preîncărcării, reducerea postîncărcării și scăderea frecvenței cardiace sunt esențiale pentru reducerea ischemiei miocardice la acești pacienți.

Cardiomiopatie hipertrofică

Pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică și artere coronare epicardice normale se plâng adesea de angină. Studiile au demonstrat asemănări cu mecanismele responsabile de ischemie la pacienții cu stenoza aortică. O diferență unică la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică este o scădere a densității capilare în raport cu o creștere a masei cardiace.⁶⁹ La acești pacienți, s-a observat o scădere a rezervei de flux coronarian în mai multe studii, în special atunci când a fost studiată în timpul stimulării

ventriculare.⁷⁰ În timpul tahicardiei ușoare cu frecvență cardiacă de până la 130 bătăi/min, creșterea ușoară a presiunii stolice terminale ale VS nu pare să modifice în mod dramatic fluxul sanguin coronar, așa cum este evidențiat prin creșterea adecvată a fluxului venos cardiac mari. Odată cu creșterea ratelor de stimulare, fluxul sanguin coronarian a scăzut semnificativ, iar presiunea diastolică VS a crescut semnificativ, conducând la ipoteza că presiunea intracavitară crescută, cuplată cu scăderea rezervei de flux coronarian, precipită ischemia miocardică.

Sindromul X

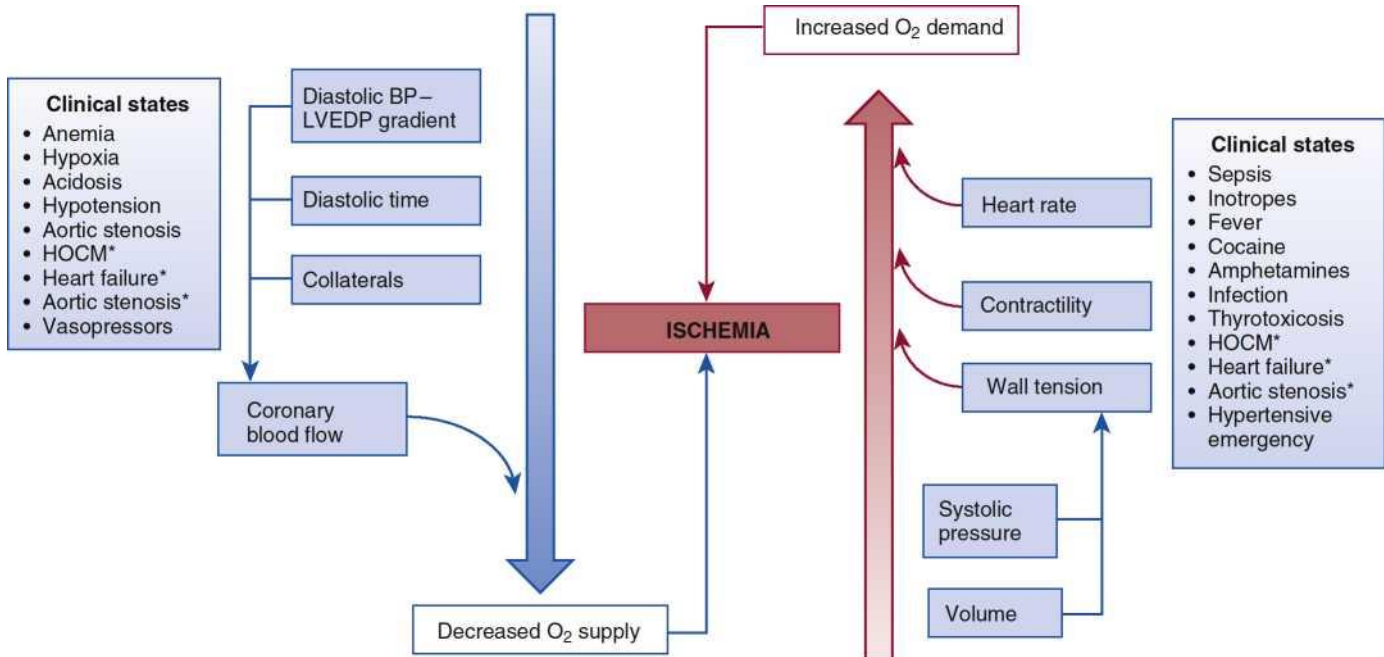
Unii pacienți (predominant femei aflate în premenopauză) se pot plânde de angină clasică de efort și au dovezi de ischemie miocardică prin studii imagistice de stres, dar au artere normale din punct de vedere angiografic. Cercetătorii au demonstrat anomalii ale funcției celulelor endoteliale cu prezența vasoconstricției paradoxale și a unei rezerve anormale de flux sanguin coronarian.⁷¹ Vasodilatația afectată apare secundar atât factorilor dependenți de endoteliu cât și independenți.⁷² Anomaliile rezervei de flux sanguin coronarian pot fi secundare anomaliilor reologiei și/sau anomaliilor la nivelul vaselor și capilarelor de rezistență coronariană. Într-un studiu efectuat pe femei cu sindrom X, fluxul sanguin coronarian în repaus a fost crescut și autoreglementarea coronariană a fost anormală. S-a demonstrat că anormalitatea autoreglării coronariene este secundară anomaliilor la nivelul vaselor de rezistență coronară fără diferențe în densitatea capilară.⁷³ Tratamentele pentru creșterea pragului de dezvoltare a anginei și ischemiei s-au concentrat pe modificarea factorilor de risc, precum și pe terapiile medicale, inclusiv aminofilină, statine, p-blocante, -inhibitori ai enzimei de conversie a sinusului angiotenului și ranolazină.⁷⁴⁻⁷⁸ (vezi capitolul 25).

CONCLUZII

Ischemia miocardică apare atunci când cererea miocardică de substraturi o depășește pe cea a ofertei. Deși adesea luăm în considerare ischemia miocardică în contextul CAD critic, este clar că ischemia poate apărea cu sau fără CAD epicardică. Înțelegerea declanșatorilor emoționali, a factorilor de mediu și hemodinamici și a condițiilor clinice asociate care pot precipita ischemia miocardică este critică pentru atenuarea și/sau tratarea pacienților cu ischemie miocardică (Fig. 6.7). Printre pacienții fără stenoze severe care limitează fluxul sanguin coronarian în repaus, anumiți factori care afectează fluxul coronarian și presiunea de perfuzie, inclusiv ruptura plăcii induse de forfecare și agregarea trombocitelor, împreună cu modificări ale capacității de transport a oxigenului, pot duce la ischemie în aval. Creșterea cererii miocardice de oxigen prin creșterea frecvenței cardiace, a inotropiei și a tensiunii peretelui potențează și mai mult această cascadă, fie că aceasta este prin acțiunea unor substanțe ilicite, stări fiziologice sau infecții severe și sepsis. Recunoașterea și tratamentul acestor factori sunt vitale în scăderea ischemiei miocardice în aval prin reechilibrarea cererii și ofertei.

Efectele parametrilor fiziologici și ale stărilor clinice asupra ischemiei miocardice

PATOGENEZA



SMOCHIN. 6.7 Precipitanții ischemiei miocardice. Consecințele hemodinamice ale stărilor clinice și efectele lor asupra ischemiei. * indică faptul că starea afectează atât oferta, cât și cererea. BP, tensiunea arterială; HOCM, cardiomiopatie obstructivă hipertrofică; LVEDP, presiunea end-diastolică din ventricul stâng. (Adaptat după Morrow, Gersh, Braunwald. În: Zipes, Libby, Bonow, Braunwald, eds. Chronic Coronary Artery Disease. Heart Disease. Ed. a 7-a, 2005.)

Referințe

- Nesto RW, Kowalchuk GJ: Cascada ischemică: secvența temporală a expresiilor hemodinamice, electrocardiografice și simptomatice ale ischemiei, *Am J Cardiol* 59(7):23C-30C, 1987.
- Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch Jr GH, și colab.: Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index, *Am J Physiol* 192(1):148-156, 1958.
- Darling RCR: Efectul methemoglobinei asupra echilibrului dintre oxigen și hemoglobină, *Am J Physiol* 137:56-68, 1942.
- Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, și colab.: Efectele adenozei asupra circulației arteriale coronare umane, *Circulation* 82(5):1595-1606, 1990.
- Mosher P, Ross J Jr, McFate PA, et al.: Control of coronary blood flow by an autorregulatory mechanism, *Circ Res* 14:250-259, 1964.
- Dole WP, Nuno DW: Tensiunea miocardică a oxigenului determină gradul și intervalul de presiune al autoreglării coronariene, *Circ Res* 59(2):202-215, 1986.
- Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, și colab.: Rolul capilarelor în determinarea rezervei CBF: noi perspective folosind ecocardiografia de contrast miocardic, *Am J Physiol* 277 (6 Pt 2): H2363-2372, 1999.
- Borgquist R, Nilsson PM, Gudmundsson P, et al.: Reducerea rezervei de viteză a fluxului coronarian este comparabilă la pacienții cu disfuncție erectilă și la pacienții cu glicemie a jeun afectată sau diabet zaharat bine reglat, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14(2):258-264, 2007.
- Kamezaki F, Tasaki H, Yamashita K și colab.: Blocant receptorului de angiotensină îmbunătățește rezerva de viteză a fluxului coronarian la pacienții hipertensivi: comparație cu blocantul canalelor de calciu, *Hypertens Res* 30(8):699-706, 2007.
- Saraste A, Koskenvuo JW, Saraste M, et al.: Profilul vitezei fluxului arterei coronare măsurat prin ecocardiografia Doppler transtoracică prezice viabilitatea miocardică după infarctul miocardic acut, *Heart* 93(4):456-457, 2007.
- Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, et al.: Rezerva de flux coronarian deprimat este asociată cu scăderea densității capilare miocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă datorată cardiomiopatiei dilatate idiopatie, *J Am Coll Cardiol* 52(17):1391-1398, 2008.
- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, și colab.: Efectele vârstei asupra vasodilației dependente de endoteliu a arterei coronare de rezistență de către acetilcolină la om, *Circulation* 88(1):77-81, 1993.
- Ciftci FC, Caliskan M, Ciftci O, și colab.: Funcția microvasculară coronariană afectată și grosimea intima-media crescută în preclampsie, *J Am Soc Hypertens* 8(11):820-826, 2014.
- Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, și colab.: Obesitatea este asociată în mod independent cu disfuncția endotelială coronariană la pacienții cu artere coronare normale sau ușor bolnave, *J Am Coll Cardiol* 37(6):1523-1528, 2001.
- Arbab-Zadeh A, Levine BD, Trost JC și colab.: Efectul hipoxemiei acute asupra dimensiunilor arteriale coronariene la pacienții cu boală coronariană, *Cardiology* 113(2):149-154, 2009.
- Wyss CA, et al.: Influence of altitude exposure on coronary flow reserve, *Circulation* 108(10):1202-1207, 2003.
- Fujimoto K, Hozumi T, Watanabe H și colab.: Hiperglicemia acută indusă de încălzirea orală cu glucoză suprimă microcirculația coronariană pe ecocardiografia Doppler transtoracică la adulții tineri sănătoși, *Echocardiography* 23(10):829-834, 2006.
- Ichiki H, Hamasaki S, Nakasaki M, și colab.: Relația dintre hiperglicemie și rezistența vasculară coronariană la pacienții non-diabetici, *Int J Cardiol* 141(1):44-48, 2010.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabet și ateroscleroză: epidemiologie, patofiziologie și management, *JAMA* 287(19):2570-2581, 2002.
- Williams SB, Cusco JA, Roddy MA și colab.: Vasodilație mediată de oxid nitric afectată la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent, *J Am Coll Cardiol* 27(3):567-574, 1996.
- Johnstone MT, Creagor SJ, Scales KM, și colab.: Vasodilație dependentă de endoteliu afectată la pacienții cu diabet zaharat dependent de insulină, *Circulation* 88(6):2510-2516, 1993.
- Trovati M, Massucco P, Mattiello L, și colab.: Creșterea indusă de insulină a monofosfatului de guanozin-3',5'-ciclic în trombocitele umane este mediată de oxid nitric, *Diabetes* 45(6):768-770, 1996.
- Shige H, Ishikawa T, Suzukawa M, și colab.: Vasodilația mediată de flux dependentă de endoteliu în starea postprandială în diabetul zaharat de tip 2, *Am J Cardiol* 84(10):1272-1274, 1999.
- Christlieb AR, Janka HU, Kraus B, și colab.: Reactivitatea vasculară la angiotensină II și la norepinefrină la subiecții diabetici, *Diabetes* 25(4):268-274, 1976.
- Uemura S, Matsushita H, Li W, și colab.: Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress, *Circ Res* 88(12):1291-1298, 2001.
- Crystal GJ: Dioxidul de carbon și inima: fiziologie și implicații clinice, *Anesth Analg* 121(3):610-623, 2015.
- Cazul RB, Felix A, Wachter M și colab.: Efectul relativ al CO₂ asupra rezistenței vasculare coronariene canine, *Circ Res* 42(3):410-418, 1978.
- Powers ER, Bannerman KS, Fitz-James I, et al.: Effect of elevations of coronary artery partial pressure of carbon dioxide (Pco₂) on coronary blood flow, *J Am Coll Cardiol* 8(5):1175-1181, 1986.
- Agullo L, Garcia-Dorado D, Escalona N și colab.: Hipoxia și acidoza afectează sinteza cGMP în celulele endoteliale coronare microvasculare, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283(3):H917-925, 2002.
- London MJ, Sybert PE, Mangano DT, et al.: Surface-induced hypothermia: effects on coronary blood flow autoregulation and vascular reserve, *JSurg Res* 45(5):481-495, 1988.
- Jacobshagen C, Pelster T, Pax A și colab.: Efectele hipotermiei ușoare asupra hemodinamicii la supraviețuitorii stopului cardiac și miocardul uman cu eșec izolat, *Clin Res Cardiol* 99(5):267-276, 2010.
- Straub A, Krajewski S, Hohmann JD și colab.: Dovezi ale activării trombocitelor la hipotermia utilizată medical și date mecanice care indică ADP ca mediator cheie și țintă terapeutică, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(7):1607-1616, 2011.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T și colab.: Colesterolul seric, lipoproteinele și riscul de boală coronariană. Studiul Framingham, *Ann Intern Med* 74(1):1-12, 1971.
- Studiu de intervenție cu factori de risc multipli. Modificări ale factorilor de risc și rezultate ale mortalității. Grupul de Cercetare a Studiului de Intervenție cu Factori de Risc Multiple, *JAMA* 248(12):1465-1477, 1982.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Scăderea lipidelor intensă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 350(15):1495-1504, 2004.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD și colab.: Efectele atorvastatinului asupra evenimentelor ischemice recurente precoce în sindroamele coronariene acute: studiul MIRACL: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 285(13):1711-1718, 2001.
- Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, și colab.: Modificarea lipoproteinei cu densitate joasă de către celulele endoteliale implică peroxidarea lipidelor și degradarea fosfolipidelor lipoproteinei cu densitate scăzută, *Proc Natl Acad Sci USA* 81(12):3883-3887, 1984.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, și colab.: Dincolo de colesterol. Modificări ale lipoproteinei cu densitate joasă care îi cresc aterogenitatea, *N Engl J Med* 320(14):915-924, 1989.
- McNeill E, Channon KM, Greaves DR: Recrutarea celulelor inflamatorii în bolile cardiovasculare: modele murine și aplicații clinice potențiale, *Clin Sci (Lond)* 118(11):641-655, 2010.
- Ivan L, Antohe F: Hyperlipidemia induce celule de spumă derivate din endoteliu în cultură, *J Recept Signal Transduct Res* 30(2):106-114, 2010.
- Dunn FG, McLenachan J, Isles CG și colab.: Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension: an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic, *J Hypertens* 8(8):775-782, 1990.
- Dunn FG, Pringle SD: Hipertrofia ventriculară stângă și ischemia miocardică în hipertensiune sistemică, *Am J Cardiol* 60(17):191-221, 1987.
- Murphy BP, Stanton T, Dunn FG: Hypertension and myocardial ischemia, *Med Clin North Am* 93(3):681-695, 2009.
- Rakugi H, Yu H, Kamitani A, și colab.: Links between hypertension and myocardial infarct, *Am Heart J* 132(1 Pt 2 Su):213-221, 1996.
- Yamani MH, Massie BM: Hipertensiune arterială, ischemie miocardică și moarte subită, *Curr Opin Cardiol* 9(5):542-550, 1994.
- Kranzhofner R, Schmidt J, Pfeiffer CA și colab.: Angiotensina induce activarea inflamatorie a celulelor musculare netede vasculare umane, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(7):1623-1629, 1999.
- Kranzhofner R, Browatzki M, Schmidt J, și colab.: Angiotensin II activează factorul de transcripție proinflamator factorul nuclear-kappaB în monocite umane, *Biochem Biophys Res Commun* 257(3):826-828, 1999.
- Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, și colab.: Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension, *Circ Res* 85(1):23-28, 1999.

49. Nitenberg A, Antony I, Aptekar E și colab.: Afectarea dilatației coronariene dependente de flux la pacienții hipertensivi. Demonstrarea prin testul presor la rece a indus creșterea vitezei de curgere, *Am J Hypertens* 8(5 Pt 2):135-185, 1995.
50. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al.: Role of endothelium-derived nitric oxide in the anormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension, *Circulation* 87(5):1468-1474, 1993.
51. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, și colab.: Relaxare vasculară anormală dependentă de endotelu la pacienții cu hipertensiune esențială, *N Engl J Med* 323(1):22-27, 1990.
52. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A: Pierderea dilatației arterei coronare dependente de flux la pacienții cu hipertensiune arterială, *Circulation* 91(6):1624-1628, 1995.
53. Schmidt DH, Weiss MB, CAsarella WJ, și colab.: Perfuzia miocardică regională în timpul stimulării atriale la pacienții cu boală coronariană, *Circulation* 53(5):807-819, 1976.
54. Wilson JR, Martin JL, Untereker WJ, și colab.: Sequential changes in regional coronary flow during pacing-induced angina pectoris: coronary flow limitation precedes angina, *Am Heart J* 107(2):269-277, 1984.
55. Hochman JS: Șocul cardiogen care complică infarctul miocardic acut: extinderea paradigma, *Circulation* 107(24):2998-3002, 2003.
56. Menon V, Hochman JS: Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarct, *Heart* 88(5):531-537, 2002.
57. Menon V, Slater JN, White HD și colab.: Infarct miocardic acut complicat de hipoperfuzie sistemică fără hipertensiune arterială: raport al registrului de studii SHOCK, *Am J Med* 108(5):374-380, 2000.
58. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock, *Ann Intern Med* 131(1):47-59, 1999.
59. Gabbay FH, Krantz DS, Kop WJ, și colab.: Declanșatorii ischemiei miocardice în timpul vieții de zi cu zi la pacienții cu boală coronariană: activități fizice și mentale, furie și fumat, *J Am Coll Cardiol* 27(3):585-592, 1996.
60. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: Baza fiziologică pentru evaluarea stenozei coronariene critice. Răspunsul instantaneu al fluxului și distribuția regională în timpul hiperemiei coronariene ca măsurători ale rezervei de flux coronarian, *Am J Cardiol* 33(1):87-94, 1974.
61. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF și colab.: Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries, *N Engl J Med* 307(22):1362-1366, 1982.
62. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP și colab.: Mecanisme ale disfuncției microcirculatorii coronariene la pacienții cu stenoză aortică și artere coronare normale angiografic, *Circulation* 105(4):470-476, 2002.
63. Segal J, Harvey WP, Hufnagel C: Un studiu clinic de o sută de cazuri de insuficiență aortică severă, *Am J Med* 21(2):200-210, 1956.
64. Nitenberg A, Foul JM, Antony I, et al.: Fluxul coronarian și rezerva de rezistență la pacienții cu insuficiență aortică cronică, angină pectorală și artere coronare normale, *J Am Coll Cardiol* 11(3):478-486, 1988.
65. Kisanuki A, Matsushita R, Murayama T, et al.: Evaluarea ecocardiografică Doppler transesofagiană a vitezelor de flux sanguin coronarian sistolic și diastolic la momentul inițial și în timpul vasodilatației coronariene induse de adenotrofisat în regurgitarea aortică cronică, *Am Heart J* 133(1), 71977).
66. Aksoy S, Cam N, Guney MR și colab.: Ischemia miocardică în insuficiența aortică severă în ciuda arterelor coronare normale din punct de vedere angiografic, *Tohoku J Exp Med* 226(1):69-73, 2012.
67. Domenech RJ: Fluxul sanguin coronarian diastolic regional în timpul hipertensiunii ventriculare diastolice, *Cardiovasc Res* 12(11):639-645, 1978.
68. Kaul S: Depressed myocardial blood flow reserve in nonischemic dilated cardiomyopathy: findings and explications, *J Am Soc Echocardiogr* 26(3):288-289, 2013.
69. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, și colab.: Patofiziologia durerii toracice la pacienții cu opatii cardiomic și artere coronare normale, *Circulation* 65(4):778-789, 1982.
70. Cannon III RO, Rosing DR, Maron BJ, et al.: Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures, *Circulation* 71(2):234-243, 1985.
71. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, și colab.: Evidență de vasodilatație coronariană dependentă de endotelu afectat la pacienții cu angină pectorală și angiograme coronariene normale, *N Engl J Med* 328(23):1659-1664, 1993.
72. Botcher M, Botker HE, Sonne H și colab.: Rezerva de perfuzie dependentă și independentă de endotelu și efectul L-argininei asupra perfuziei miocardice la pacienții cu sindrom X, *Circulation* 99(14):1795-1801, 1999.
73. Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC și colab.: Autoreglementarea coronariană este anormală în sindromul X: perspective folosind ecocardiografia de contrast miocardic, *J Am Soc Echocardiogr* 26(3):290-296, 2013.
74. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, et al.: Îmbunătățirea capacității de efort cu administrarea acută de aminofilină la pacienții cu sindrom X, *J Am Coll Cardiol* 14(6):1450-1453, 1989.
75. Fabian E, Varga A, Picano E și colab.: Efectul simvastatinului asupra funcției endoteliale la pacienții cu sindrom cardiac X, *Am J Cardiol* 94(5):652-655, 2004.
76. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, et al.: Atenolol versus amlodipin versus isosorbide-5-mononitrate on angina symptoms in syndrome X, *Am J Cardiol* 84(7):854-856, 1999. A8.
77. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD și colab.: La femeile cu simptome de ischemie cardiacă, artere coronare neobstructive și disfuncție microvasculară, inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei este asociată cu o funcție microvasculară îmbunătățită: un studiu randomizat dublu-orb de la National Heart Lung and Blood Institute Women's Heart Ischemia Syndrome (WISE), *Am J Cardiol* 162(4):678-684, 2011.
78. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE și colab.: Ranolazina ameliorează angina pectorală la femeile cu dovezi de ischemie miocardică, dar fără boală coronariană obstructivă, *JACC Cardiovasc Imaging* 4(5):514-522, 2011.



Istoric și examen fizic

Jonathan R. Enriquez și Shailja V. Parikh

INTRODUCTION, 79

HISTORY, 79

Typical Angina Pectoris, 79

Atypical and Nonanginal Symptoms, 79

Gender Differences in Presentation, 80

Fitness și capacitatea funcțională, 81

Estimarea probabilității coronariene

Boala arterială, 81

EVALUARE ȘI CLASIFICARE

DE ANGINA, 82

Ischemie silențioasă și infarct, 82

Assessment of Comorbidities, 83

PHYSICAL EXAMINATION, 83

Assessing Risk Factors, 83

CONCLUSIONS, 86

REFERENCES, 86

INTRODUCERE

În ciuda progreselor tehnologice continue în medicina cardiovasculară, istoricul și examenul fizic rămân vitale pentru stabilirea unui diagnostic precis al bolii coronariene cronice (CAD). În timp ce mulți pacienți pot descrie angina pectorală tipică, furnizorii nu se pot baza doar pe aceste simptome pentru a diagnostica ischemia, deoarece ischemia silențioasă (asimptomatică) rămâne o prezentare comună, estimată că afectează aproape jumătate dintre pacienții cu CAD.¹ În schimb, unii pacienți pot susține simptome care imită îndeaproape angina pectorală tipică în absența unei CAD semnificative.² Astfel, integrarea adecvată a simptomelor pacientului, a caracteristicilor demografice, a caracteristicilor clinice și a constatărilor examinării rămâne esențială pentru clinician pentru a determina cu exactitate probabilitatea sau clasificarea CAD și pentru a evalua comorbiditățile și sechelele.

Interacțiunile pozitive în timpul interviului și examinării pot, de asemenea, să pună bazele pentru stabilirea unei relații sănătoase medic-pacient, esențială pentru a permite pacientului să-și împărtășească în mod liber experiențele, obiectivele și preferințele cu furnizorul. Formarea unei astfel de încrederi poate crește, de asemenea, probabilitatea aderării la planul de tratament.³ Acest lucru este de o importanță deosebită în tratamentul bolii coronariene cronice, care se bazează frecvent pe o multitudine de medicamente și modificări terapeutice ale stilului de viață pentru a îmbunătăți simptomele și supraviețuirea. Astfel, următoarea discuție despre anamneza și examinarea fizică poate avea implicații diagnostice și terapeutice importante pentru CAD cronică.

ISTORIE

Angina pectorală tipică

Durerea anginoasă tipică se caracterizează prin localizare, calitate, durată și factori de exacerbare/atenuare. Angina poate fi retrosternală sau difuză în torace, dar poate fi simțită și în regiunile corespunzătoare matomelor C7 până la T4 (de

exemplu, gât, maxilar și brațe), deoarece nervii aferenți simpatici care semnalează ischemia miocardică întâlnesc și interiorul acestor teritorii.⁴ Angina tipică poate fi asemănătoare presiunii, strângătoare sau de calitate grea. De obicei, nu este ascuțit sau înjunghiat, pleuritic sau pozițional.⁵ Deși se discută adesea despre semnul clasic Levine (în care pacientul își pune pumnul peste piept pentru a descrie durerea anginoasă), într-o populație contemporană acest gest a avut o sensibilitate scăzută (6%) pentru depistarea anginei la pacienții internați cu disconfort toracic.⁶ Angina durează de obicei câteva minute, mai degrabă decât secunde, și poate fi exacerbată de efort fizic sau stres mental/emoțional și atenuată de odihnă și/sau nitroglicerină.⁷⁻⁸

Simptome atipice și nonanginoase

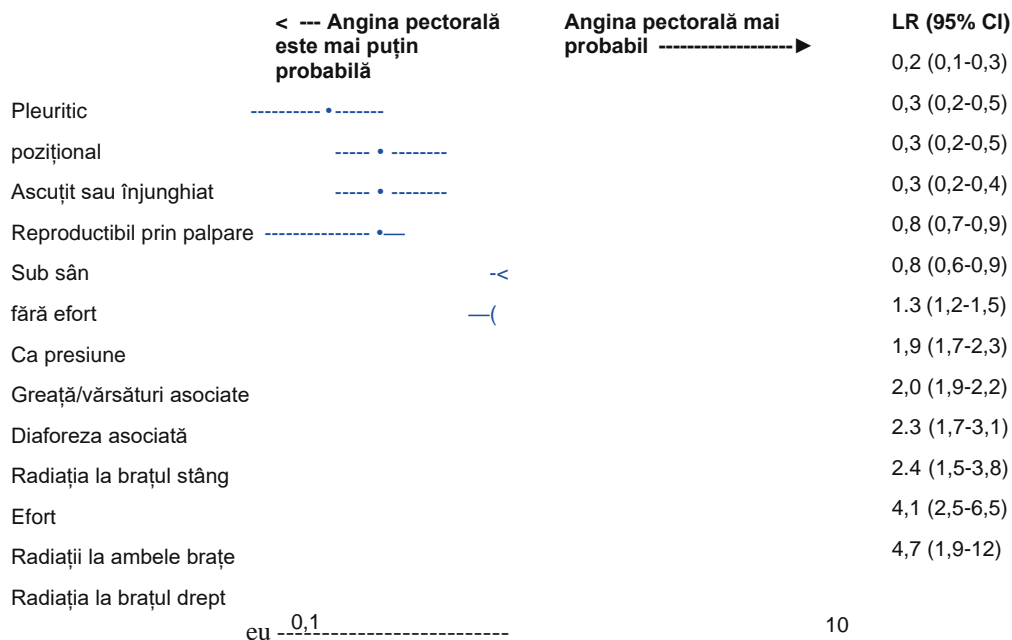
Simptomele care nu se potrivesc cu caracteristicile clasice de mai sus ale anginei tipice sunt adesea denumite atipice. Trei categorii de simptome tipice, atipice și nonanginoase sunt frecvent utilizate pentru simplificarea clinică (Tabelul 7.1).⁸ Cu toate acestea, este important de menționat că prezența anginei tipice nu confirmă prezența CAD; dimpotrivă, caracteristicile atipice sau nonanginoase singure nu exclud posibilitatea CAD.⁹ Cu toate acestea, unele caracteristici pot crește sau

TABELUL 7.1 Clasificarea clinică a durerii toracice

Angina tipică	Disconfort toracic retrosternal Crește cu efort sau stres emoțional Alinare cu odihnă sau nitroglicerină
Angina pectorală atipică	Anexa 2 din caracteristicile de mai sus
Dureri toracice noncardiace	Afișează 0 sau 1 dintre caracteristicile de mai sus

(Adaptat din Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012

ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistentelor, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Chirurgii Toracici J Am Coll Cardiol 2012;60: e44-e164.)



SMOCHIN. 7.1 Caracteristici ale durerii toracice și probabilitatea de angină. Caracteristicile specifice ale durerii toracice sunt enumerate în stânga parcele forestiere. Estimările punctuale cu intervale de încredere (IC) de 95% descriu probabilitățile (LR) de angină (scara logaritmică). Angina este indicată a fi mai puțin probabil la stânga unității și mai probabil la dreapta unității. (Date de la Swap CJ, Nagurney JT. Valoarea și limitările istoricului durerii toracice în evaluarea pacienților cu suspectare de sindroame coronariene acute. JAMA. 2005;294:2623-2629.)

scade probabilitatea ca durerea toracică să fie anginoasă la origine.¹⁰⁻¹¹ Simptomele și caracteristicile examenului cu rate semnificative de probabilitate pozitive și negative pentru angină sunt prezentate în Fig. 7.1.¹² Calculul probabilității posttest a CAD cu rapoarte de probabilitate (LR) se face după cum urmează. Mai întâi, estimați probabilitatea pretest (P_{pre}) a CAD și convertiți probabilitatea în cote (O_{pre}) cu $O_{pre} = P_{pre} / (1 - P_{pre})$. În al doilea rând, înmulțiți acele cote pretest (O_{pre}) ale CAD cu LR pentru a determina cotele posttest ($O_{post} = LR \times O_{pre}$). În cele din urmă, convertiți șansele posttest înapoi într-o probabilitate; $P_{post} = O_{post} / (1 + O_{post})$.¹³

LR cu cea mai mică estimare punctuală, ceea ce face ca angina pectorală să fie mai puțin probabilă, este durerea toracică de tip pleuritic, urmată de o componentă pozițională, durerea fiind ascuțită/injunghiată ca calitate; sau reproductibil la palpare. Angina pectorală este puțin mai puțin probabilă atunci când durerea este localizată sub sân sau nu este asociată cu efortul. Deși caracteristici precum asocierea cu efortul, radiația la brațul stâng, diaforeza asociată, greața/vărsăturile și calitatea asemănătoare presiunii sunt caracteristici clasice/tipice ale anginei, aceste caracteristici nu au condus la o schimbare mare a probabilității de apariție a anginei. Caracteristicile cu LR cele mai mari, care teoretic ar crește cel mai mult probabilitatea de angina pectorală, s-au observat a fi radiații către brațul drept sau ambele brațe. De notat, intervalele de încredere au fost largi pentru aceste ultime două caracteristici, indicând imprecizia estimărilor LR-urilor.

Există, de asemenea, alte trăsături ale durerii toracice care au fost acceptate în mod tradițional ca utile în diferențierea durerii toracice anginoase de cele neanginoase (de exemplu, ameliorarea cu nitroglicerina sau cocktailuri gastro-intestinale [GI]), dar este posibil să nu aibă o valoare predictivă semnificativă. Într-o analiză a 459 de pacienți cu dureri toracice la un spital didactic urban, nitroglicerina a atenuat durerea toracică la 35% dintre pacienții cărora s-a constatat că aveau CAD ca cauză a durerii toracice, comparativ cu 41% dintre pacienții fără CAD ($p > 0,20$). În mod similar, ameliorarea durerii toracice cu un cocktail GI (constând adesea din lidocaină

vâscoasă, un antiacid, cu/fără alte componente) a fost, de asemenea, documentată pentru a diferenția slab simptomele - ischemiei miocardiale.^{14,15} Unii pacienți pot să nu aibă dureri în piept în perioadele de ischemie, ci doar suferă de dispnee sau dureri de maxilar, gât sau braț.¹⁶ Aceste simptome fără durere în piept sunt adesea numite *echivalente anginoase*. În fiecare individ, echivalentele anginoase specifice (de exemplu, dispneea, durerea maxilarului, etc.) pot să reapară în mod caracteristic cu fiecare episod ulterior de ischemie și, astfel, furnizorii ar trebui să se întrebe despre asemănările/diferențele cu episoadele anginoase/ischemice cunoscute anterioare.

Diferențele de gen în prezentare

Din punct de vedere istoric, femeile au fost adesea subreprezentate în studiile clinice majore ale CAD¹⁷; astfel, caracterizarea prezentării CAD la femei a fost în mare măsură derivată din analize mai mici. Cu toate acestea, în comparație cu bărbații, s-a raportat că femeile au o prevalență mai mare a - trăsăturilor atipice de durere toracică, inclusiv durere în timpul odihnei, somnului sau stresului mental și dureri de gât/umăr asociate, greață, oboseală și dispnee cu ischemie.^{17,18} Studiul de evaluare a sindromului ischemic al femeilor (WISE) a raportat că până la 65% dintre femeile cu CAD nu pot prezenta simptome anginoase „tipice”.¹⁹ Unele dintre aceste diferențe pot fi legate de prevalența mai mare a disfuncției microvasculare coronariene, vasospasm sau percepție crescută a durerii la femei.^{20,21} Studii ulterioare au sugerat că diferențele de gen în limbaj sau descriptori utilizați pot explica unele dintre diferențele raportate în prezentare, în sensul că femeile pot avea mai multe șanse să-și descrie simptomele cu alți termeni precum *disconfort*, *apăsare*, *durere* sau *dificultăți de respirație* în comparație cu bărbații.^{22,23}

În ciuda acestor diferențe de gen raportate, mai multe studii au descoperit că simptomele prezente ale CAD pot fi mai asemănătoare decât diferite între bărbați și femei.²³⁻²⁵ Într-o meta-analiză a 74 de studii care au implicat mai mult de 20.000 de pacienți, femeile au raportat angina pectorală la o frecvență

similară sau ușor mai mare decât bărbații.²⁵ Chiar și printre multe studii care raportează diferențe de gen în prezentarea anginei pectorale, cei mai obișnuiți descriptori utilizați de ambele sexe au avut tendința

anormale în repaus, cu modificări semnificative ale undei ST sau T sau unde Q, probabilitățile de CAD ar fi mai mari.³²

Clasificările și estimările de tip Diamond-Forrester din baza de date Duke pot fi de mare utilitate pentru a determina - probabilități mai precise de CAD; cu toate acestea, trebuie remarcate câteva limitări. Aceste modele predictive au fost dezvoltate de la pacienți îndrumați către spitalele universitare ; prin urmare, ei pot supraestima probabilitatea de CAD pentru populațiile de îngrijire primară și/sau de centre medicale comunitare cu risc scăzut. În plus, aceste modele pot fi mai puțin precise și supraestimează probabilitățile de CAD la femei în comparație cu prevalența mult mai mică a CAD observată la femei în studiul WISE.³³ Mai mult, aceste probabilități au fost derivate din epoci (anii 1970 și 1980) când sarcinile factorilor de risc au fost semnificativ diferite de populațiile contemporane care au un consum semnificativ mai mic de tutun, o prevalență mai mare a obezității și diabetului zaharat și o prevalență mai mare a CAD la indivizii mai tineri.³¹ În sfârșit, acestea

TABLE 7.3 Probability of Coronary Artery Disease by Age, Gender, and Comorbidities

AGE (YEARS)	NONANGINAL PAIN (%)		ATYPICAL ANGINA (%)		TYPICAL ANGINA (%)	
	Women	Men	Women	Men	Women	Men

(Adapted from Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable Ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2012;60:e44-e164.)

probabilitățile raportate tind să supraestimeze prevalența CAD la toate grupele de vârstă și genurile în comparație cu studiile care evaluează prevalența CAD prin angiografia coronariană tomografică computerizată (CTA). Acest lucru se poate datora estimărilor de probabilitate derivate în mod tradițional de la pacienții supuși unei evaluări clinice indicate cu cateterism cardiac invaziv (adesea după rezultate anormale ale testelor de stres) care sunt mai susceptibili de a avea boală față de pacienții cu risc scăzut sau intermediar trimiși de preferință pentru teste non-invazive.³⁴

EVALUAREA ȘI CLASIFICAREA ANGINEI

Evaluarea și clasificarea anginei, inclusiv cronicitatea, severitatea și povara bolii, sunt vitale pentru a determina cea mai adecvată strategie de tratament. De exemplu, trebuie să vă asigurați că nu este prezent un sindrom coronarian acut înainte de a institui un plan de tratament orientat exclusiv către CAD cronică stabilă. În plus, este necesară o evaluare adecvată a sarcinii simptomelor și a deteriorării calității vieții pentru a adapta terapiile pentru a obține o ameliorare adecvată a simptomelor.

Angina instabilă este definită ca angina care debutează nou, care crește în frecvență, severitate sau durată sau apare în repaus. Un sistem de clasificare a anginei instabile a fost conceput de Braunwald³⁵; totuși, angina pectorală cronică stabilă este cel mai adesea clasificată de sistemul de clasificare al Societății Canadei de Cardiovasculare (CCS) (Tabelul 7.4), variind de la angina de clasa 1 care apare numai cu efort intens, rapid sau prelungit până la angina de clasa 4 cu incapacitatea de a face orice activitate fără simptome și/sau angina în repaus.³⁶

Deoarece pacienții sunt adesea preocupați de optimizarea calității vieții dincolo de longevitate, o evaluare suplimentară a sarcinii simptomelor și a calității vieții legate de sănătate poate fi benefică pentru a înțelege impactul CAD asupra vieții pacienților și pentru a evalua răspunsul la terapii.³⁷ Clinicienii

pot folosi măsuri cantitative semiobiective, cum ar fi cât de des pacientul necesită nitroglicerină sublinguală și/sau distanța aproximativă de mers pe jos atinsă (de exemplu, două blocuri, 0,5 mile) înainte de oprire din cauza anginei. Calitatea generală a vieții legată de sănătate poate fi măsurată prin instrumente de anchetă, cum ar fi Studiul privind rezultatele medicale, cu 36 de articole, Sondajul de sănătate în formă scurtă (SF-36)³⁸; întrucât chestionarul de angină pectorală din Seattle (SAQ)³⁹ este un exemplu de instrument de calitate a vieții specific bolii pentru CAD.

Din punct de vedere istoric, astfel de anchete au fost utilizate în principal în mediile de cercetare; cu toate acestea, odată cu apariția versiunilor de sondaj abreviate⁴⁰ și un accent tot mai mare pe rezultatele centrate pe pacient în medicina clinică,⁴¹ există potențialul de utilizare extinsă a unor astfel de măsuri în practica clinică pentru

TABELUL 7.4 Clasificările Societății Canade de Cardiovasculare (CCS) ale anginei

DESCRIEREA CLASEI CCS (REZUMAT)	
I	Angina pectorală cu efort intens, rapid sau prelungit
II	Ușoară limitare a activității obișnuite
III	Limitare marcată a activității obișnuite, cum ar fi mersul pe jos 1 până la 2 blocuri sau urcând 1 etapă de scări
IV	Angina pectorală în repaus ³⁰²⁹

(Adaptat după Campeau L. Grading of angina pectoris [scrisoare]. Circulation. 1976;54:522-523.

completați anamneza tradițională pentru evaluarea simptomelor. Versiunea prescurtată a SAQ este un sondaj cu șapte întrebări care poate fi completat la sau înainte de o vizită la birou și poate îmbunătăți eficiența îngrijirii. Cu aceleași întrebări adresate în același mod de fiecare dată, clinicianul poate avea date mai reproductibile centrate pe pacient pentru a ajuta la luarea deciziilor clinice și, potențial, a îmbunătăți calitatea îngrijirii și starea de sănătate.⁴⁰ Starea mai proastă a sănătății în domeniile SAQ de limitare fizică, frecvența anginei și calitatea vieții este, de asemenea, asociată cu creșteri gradate ale riscului de mortalitate și reinternare pentru sindromul coronarian acut (Fig. 7.2).⁴²

Ischemie silențioasă și infarct

O provocare notabilă în anamneza pentru CAD cronică este că CAD semnificativă poate fi prezentă fără *simptome* asociate sau descoperiri fizice prezente. Acest fenomen, descris ca ischemie miocardică silențioasă sau infarct silențios, a fost detectat prin diferite modalități, inclusiv monitorizarea electrocardiografică ambulatorie continuă, testarea toleranței la efort și tehnicile imagistice la stres (vezi capitolul).

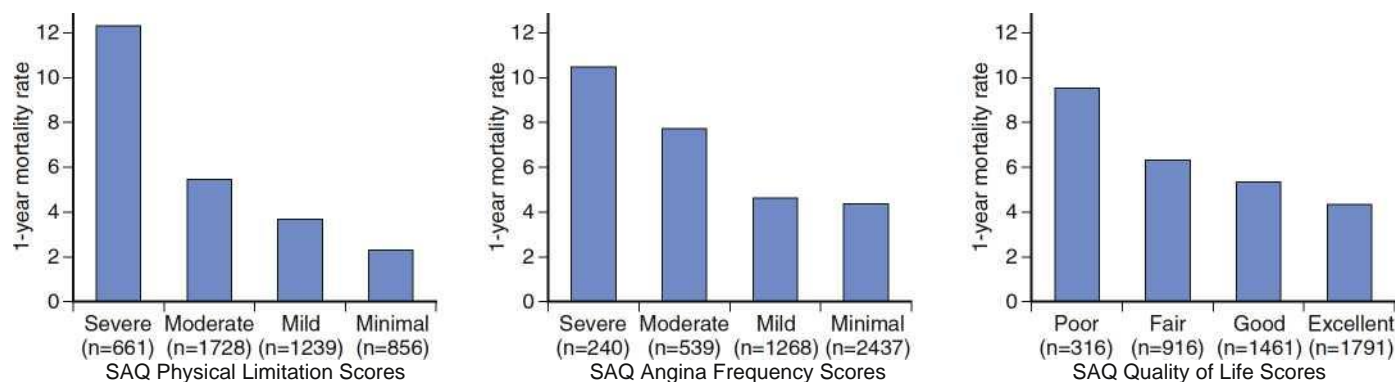


FIG. 7.2 One-year outcomes by Seattle Angina Questionnaire (SAQ) scores. Poorer health status in the domains of Physical Limitation, Angina Frequency, and Quality of Life is associated with graded increases in risk for 1-year mortality with coronary artery disease. (Adapted from Spertus JA, Jones P, McDonnell M, et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation*. 2002;106:43-49.)

cu antecedente de CAD și infarct miocardic. Aproximativ 30% până la 43% dintre pacienții cu infarct miocardic anterior sau angină pectorală au fost raportați că au ischemie silențioasă.¹ În timp ce se estimează că aproape jumătate dintre pacienții cu angină pectorală existentă pot avea ischemie silențioasă concomitentă, cu aplicarea unor terapii antiischemice adecvate, aceasta poate scădea la aproximativ o pătrime până la o treime dintre pacienți.¹

și bolii cerebrovasculare este importantă pentru evaluarea cardiovasculară cuprinzătoare.

EXAMENUL FIZIC

Evaluarea comorbidităților

Dincolo de evaluarea simptomelor pacientului și a capacității funcționale descrise anterior, este de asemenea important să se includă în anamneză o evaluare a comorbidităților și sechelelor CAD cronice pentru a optimiza terapia de prevenție secundară. Prezența factorilor tradiționali de risc cardiovascular, cum ar fi antecedentele de hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, abuz de tutun și obiceiuri alimentare/de exerciții fizice, ar trebui să fie investigată și documentată. Odată ce acești factori de risc modificabili sunt identificați, medicul poate fi capabil să abordeze și să atenueze riscul de evenimente cardiovasculare viitoare. Evaluarea globală a riscului pentru pacienții *fără* boală cardiovasculară cunoscută poate fi efectuată cu ajutorul diferitelor instrumente de evaluare a riscului, cum ar fi modelul de risc pentru boala aterosclerotică cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD) din 2013 al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii, scorul de risc al studiului multiethnic al aterosclerozei (MESA), scorul de risc Reynold sau altele.⁴⁷⁻⁴⁹ Pentru pacienții *cu* CAD cronică sau cu alte boli cardiovasculare aterosclerotice, modelele globale de evaluare a riscului nu sunt la fel de bine dezvoltate, iar implicațiile pentru îngrijirea clinică nu sunt la fel de clare, deoarece acești pacienți au deja indicații pentru medicamente de prevenție secundară (vezi [capitolul 27](#) pentru discuții despre evaluarea globală a riscului la pacienții cu CAD cronică).

Sechelele potențiale ale CAD cronice trebuie evaluate în timpul anamnezei. Simptome precum dispneea, ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă și edemul pot sugera insuficiență cardiacă congestivă din disfuncția ventriculară stângă. Palpitațiile sau sincopa pot sugera aritmii atriale sau ventriculare. Prevalența bolii vasculare periferice la pacienții cu CAD a fost estimată a fi de două până la trei ori mai mare față de cei fără CAD³¹; astfel, interogarea cu privire la simptomele claudicației

În timp ce stenozele arteriale carotide, renale sau periferice ale membrelor pot fi uneori detectate la examenul fizic prin auscultație și/sau palpare, din păcate, stenozele coronariene nu pot fi detectate în același mod din cauza umplerii mai lente a arterei coronare care apare predominant în diastola.⁵¹ Astfel, examenul fizic pentru CAD cronică se concentrează pe evaluarea factorilor de risc și monitorizarea sechelelor CAD. Factorii de risc notabile, complicațiile și comorbiditățile bolii coronariene cronice care ar trebui evaluate la examenul fizic sunt discutați mai jos ([Tabelul 7.5](#)).

TABLE 7.5 Key Physical Examination Findings in Chronic Coronary Artery Disease

GOAL	CATEGORY	FINDINGS/COMMENTS
Assessing risk factors	Blood pressure	>15 mm Hg arm blood pressure disparity = increased risk for peripheral arterial disease (PAD) and cardiovascular death
	Weight	Body mass index >30 kg/m ² = obesity
	Lipid abnormalities	Cutaneous xanthomas Xanthelasma on the eyelids
	Diabetes mellitus	Corneal arcus Acanthosis nigricans
	Tobacco abuse and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Skin tags Odor of tobacco Staining of teeth, fingers, or nails Premature skin wrinkling
	Miscellaneous	Prolonged expiration, wheezing, distant breath sounds Ear lobe creases (Frank sign)
Assessing complications	for Congestive heart failure	Jugular venous distention, S ₃ , S ₄ , displaced point of maximal impulse, hepatomegaly, pulmonary/peripheral edema Ischemic mitral regurgitation Low-output cardiac failure
	Arrhythmias PAD	Ectopy, atrial fibrillation Carotid bruits Peripheral pulses Peripheral skin discoloration or hair loss
Assessing for other causes of angina and dyspnea	Aortic stenosis	Late peaking systolic murmur Pulsus parvus et tardus
	Hypertrophic cardiomyopathy	Harsh crescendo-decrescendo systolic murmur dynamic with provocation
	Pulmonary hypertension	Loud P ₂ , right S ₄ , TR murmur, RV lift/heave



SMOCHIN. 7.3 Xanthelasma pe pleoapele superioare și inferioare bilaterale, indicând anomalii lipidice subiacente. (Reprodus din Dwivedi S, Jhamb R. Cutaneous markers of coronary artery disease. World J Cardiol. 2010;2:262-269.)

s-a raportat că prezența și gradul tendonului lui Ahile xanthoma și lățimea se corelează cu riscul de boli cardiovasculare.^{56, 57}

Arcul corneean este o depunere de material bogat în lipide în corneea periferică, care poate fi vizualizat direct fără examinarea cu lampă cu fantă (Fig. 7.5). Arcul corneean poate fi indicativ al dislipidemiei și a fost, de asemenea, postulat a fi un marker al aterosclerozei în unele studii mici; cu toate acestea, analize mai mari și mai riguroase, cum ar fi Studiul Framingham Heart, care a inclus mai mult de 23.000 de examene la persoană, nu a găsit nicio creștere semnificativă a riscului de evenimente adverse cardiovasculare după ajustarea în funcție de vârstă și sex (raportul de risc, 1,17; IC 95%, 0,94-1,47, $p = 0,16$).^{58, 59}

Diabetul zaharat și rezistența la insulină

Acanthosis nigricans este o întunecare și îngroșare (hiperkeratoză pigmentată) a pielii care apare de obicei pe gât și suprafețele flexoare (Fig. 7.6). Cel mai adesea este asociată cu obezitatea și rezistența la insulină, deși malignitatea și alte sindroame sunt, de asemenea, cauze rare.⁶⁰ Scăderea în greutate poate îmbunătăți acantoza la pacienții obezi. Etichetele cutanate, numite și *acrocordoni*, sunt excrescențe benigne pedunculate

care apar frecvent pe gât, axile și inghinare și sunt asociate cu diabet și anomalii metabolice. Într-o comparație caz-control a indivizilor potriviți pentru vârstă, sex și IMC, prezența a trei sau mai multe etichete cutanate a fost asociată cu o prevalență de trei ori mai mare a diabetului zaharat (23,1% față de 8,5%, $p = 0,005$) comparativ cu cei fără etichete cutanate.⁶¹ În comparație cu acanthosis nigricans, prezența mai multor etichete cutanate (opt sau mai multe) poate fi mai sensibilă (deși mai puțin specifică) în identificarea pacienților cu rezistență la insulină și metabolism anormal al glucozei.⁶²

Abuzul de tutun și obstrucția cronică

Boli pulmonare

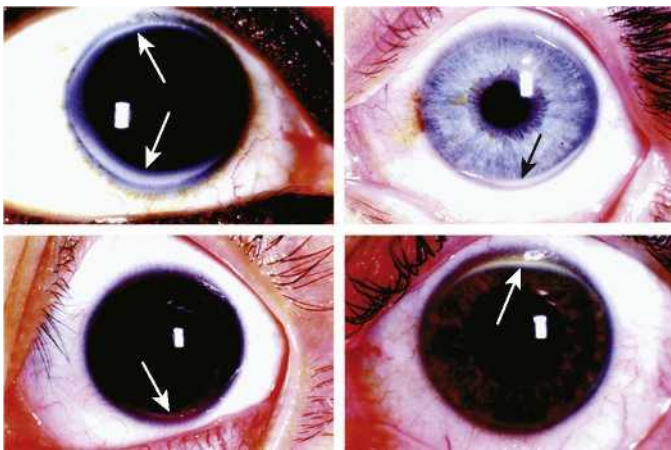
Deoarece abuzul continuat de tutun crește riscul de evenimente cardiovasculare recurente și pacienții pot încerca uneori să ascundă consumul de tutun,⁶³ detectarea constatărilor care sugerează consumul de tutun poate identifica o oportunitate de a consolida importanța renunțării/abținerii pentru a reduce riscul. Petele de nicotină pe dinți, degete și/sau unghii, un miros de tutun sau încrețirea prematură a pielii pot sugera un abuz actual/fost de tutun. În plus, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) a fost raportată a fi un factor de risc pentru mortalitatea cardiovasculară, independent de abuzul de tutun.⁶⁴ Constatările examenului de expirare prelungită, respirație șuierătoare și zgomote respiratorii la distanță pot sugera BPOC subiacentă.⁶⁵

Diverse constatări fizice

Este demn de menționat că pliurile lobului urechii (Fig. 7.7), cunoscute și sub numele de *semn Frank*,⁶⁶ au fost raportate în mai multe studii ca fiind un potențial marker al riscului crescut de CAD cronică.⁶⁷ Într-o meta-analiză din 2014 a 37 de studii care au inclus peste 31.000 de pacienți, autorii au concluzionat că prezența pliurilor lobului urechii a demonstrat o sensibilitate combinată de 62% (95% CI, 56-67%), specificitate 67% (95% CI, 61-73%) și



FIG. 7.4 Large tendon xanthomas on the hand (A) and Achilles tendon (B), with radiographs (C and D) of the ankles showing severe Achilles tendon thickening in a patient with familial hyperlipidemia and severe coronary artery disease. (Reproduced from Terasaki F, Morita H, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolemia with multiple large tendinous xanthomas and advanced coronary artery atherosclerosis. Intern Med. 2013;52(5):577-581.)



SMOCHIN. 7.5 Arc corneean. Depunerile de arc încep adesea în pozițiile ore 6 și 12 ale irisului periferic și progresează circumferențial. (Reprodus din Zech LA Jr, Hoeg JM. Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. Lipids Health Dis. 2008;7:7.)

odds ratio de 3,27 (95% CI, 2,47-4,32) pentru prezența CAD.⁶⁸ Potențialii mediatorii ai acestei asociații nu sunt bine înțeleși. Prevalența pliurilor lobului urechii și a CAD crește odată cu vârsta și diabetul; cu toate acestea, chiar și după ajustarea pentru factorii demografici și tradiționali de risc, în unele analize s-a raportat că pliurile lobului urechii sunt asociate în mod independent cu CAD.⁶⁶ Investigatorii anteriori au speculat că un proces aterosclerotic în oglindă poate apărea în ambele paturi vasculare. În lobii urechilor, s-a postulat că aceste modificări vasculare pot duce la prematuritate distrugerea fibrelor elastice, ceea ce are ca rezultat formarea de cute vizibile.⁶⁶

Insuficiență cardiacă

Într-o analiză a studiilor cu insuficiență cardiacă sistolică multicentrică între 1986 și 2005, incluzând mai mult de 25.000 de pacienți, CAD a fost cauza insuficienței cardiace la 62% dintre pacienți.⁶⁹ CAD



SMOCHIN. 7.6 Acanthosis nigricans în axilă. Acantoza este asociată cu rezistența la insulină și diabetul zaharat. (De la Couper J, Jones TW. Diabetes In: South M, ed.: Practical Paediatrics, Ed. a 7-a Londra: Elsevier Ltd. 2012;687-695.)

poate contribui și la până la două treimi dintre pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică⁷⁰; astfel examinarea semnelor de insuficiență cardiacă este imperativă la pacienții cu CAD. Examenul trebuie să includă evaluarea distensiei venoase jugulare, S₃ și S₄, deplasarea punctului de impuls maxim, hepatomegalie și edem pulmonar/periferic. CAD cronică poate duce și la insuficiență cardiacă prin ischemie cronică



FIG. 7.7 Ear lobe crease, also called *Frank sign*, a potential marker of increased risk for coronary artery disease. (Reproduced from Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2012;109:1283-1287.)

regurgitare mitrală, care este adesea apreciată ca un suflu holosistolic care iradiază spre apex sau axilă la auscultare. Indiferent de mecanismul insuficienței cardiace în CAD cronică, examinatorul trebuie să fie vigilent la dezvoltarea insuficienței cardiace avansate cu debit cardiac scăzut și perfuzie slabă, manifestată prin hipotensiune arterială, presiune îngustă a pulsului, tahicardie în repaus și extremități reci, care au un prognostic grav dacă nu sunt abordate urgent.

Aritmii

O mare varietate de aritmii atriale și ventriculare, inclusiv - contracții ventriculare premature, fibrilație atrială, tahicardie/fibrilație ventriculară, diferite grade de bloc cardiac și altele, pot fi observate în boala cardiacă ischemică cronică. Constatările examinării neregularităților de ritm sau bradicardie sau tahicardie severă ar trebui să determine o evaluare ulterioară,

de obicei cu o electrocardiogramă cu 12 derivații ca etapă ulterioară.

Auscultatie și palpare cardiacă

Deoarece stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică și hipertensiunea pulmonară se pot prezenta cu angina și dispneea ca simptome inițiale, este de asemenea important să se ausculte și să se palpeze pentru dovezi ale acestor afecțiuni. Stenoza severă a valvei aortice demonstrează în mod clasic un suflu sistolic cu vârf mediu până la târziu, care iradiază către carotide, cu puls parvus et tardus și un A2 moale. Diomiopatia auto hipertrofică poate prezenta un suflu sistolic crescendo-decrescendo aspru care crește odată cu Valsalva sau ridicându-se în picioare și se diminuează odată cu ghemuirea din cauza obstrucției dinamice a tractului de ieșire a ventriculului stâng. Un al doilea suflu de regurgitare mitrală din mișcarea anterioară sistolică a valvei mitrale poate fi de asemenea apreciat. Pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară pot avea un P2 puternic, un s4 pe partea dreaptă, un suflu de regurgitare tricuspidiană sau o lifting/heaves ventricular drept la palparea toracelui.³²

Boala arterială periferică

Boala coronariană și arterială periferică coexistă frecvent cu aproximativ 15% până la 40% dintre pacienți având boli concomitente.³³ Astfel, rămâne important să se examineze dovezile de ateroscleroză noncoronariană la pacienții cu CAD cronică. Arterele carotide ar trebui să fie auscultate pentru a evalua bătaii, care sunt asociate cu risc crescut de evenimente cardiovasculare aterosclerotice, deși nu sunt neapărat specifice pentru o stenoză focală în teritoriul auscultat.³⁴ Nu ar trebui să se bazeze doar pe palparea abdominală pentru a diagnostica sau a exclude prezența anevrismului de aortă deoarece sensibilitatea/specificitatea sunt inadecvate.³⁵ **Pulsurile** periferice (de exemplu, radial, femural, dorsal pedis, tibial posterior) trebuie palpate. Pulsurile diminuate, precum și decolorarea pielii, căderea părului sau aspectul pestriț al pielii pot semnifica o boală arterială periferică.

CONCLUZII

În timpul anamnezei și al examinării fizice, furnizorul are o sarcină descurajantă de a colecta și sorta o potențială multitudine de informații subiective și constatări fizice pentru a forma o evaluare precisă a prezenței, severității, comorbidităților și complicațiilor CAD, lucrând în același timp pentru a construi relația pacient-furnizor. Fiecare întâlnire prezintă provocări și oportunități unice atât din perspectiva medicului, cât și a pacientului, cu constrângeri din ce în ce mai mari din partea timpului și tehnologiei în multe setări de asistență medicală contemporane. Utilizarea instrumentelor de predicție consacrate care integrează demografiile și simptomele, cu sau fără factori de risc, împreună cu cunoștințele furnizorului cu privire la valoarea predictivă a diferitelor simptome, va permite probabil o mai mare acuratețe în estimarea probabilității bolii, mai degrabă decât să se bazeze doar pe descrierea anginei tipice pentru a diagnostica CAD. Evaluarea sarcinii simptomelor, a capacității funcționale, a comorbidităților și monitorizarea complicațiilor în timpul anamnezei și a examenului fizic sunt elemente esențiale pentru dezvoltarea unui plan cuprinzător de tratament pentru a optimiza calitatea vieții și rezultatele la pacienții cu CAD cronică.

Referințe

1. Cohn PF, Fox KM, Daly C: Silent myocardial ischemia, *Circulation* 108:1263-1277, 2003.
2. Diamond GA, Forrester JS: Analiza probabilității ca ajutor în diagnosticul clinic al bolii coronariene, *NEngl J Med* 300:1350-1358, 1979.
3. Kerse N, Buetow S, Mainous III AG și colab.: Relația medic-pacient și conformitatea cu medicamentele: o investigație de îngrijire primară, *Ann Fam Med* 2:455-461, 2004.
4. Crea F, Gaspardone A, Kaski JC, și colab.: Relația dintre locul de stimulare a nervilor aferenți cardiaci prin adenozină și distribuția durerii cardiace: rezultatele unui studiu la pacienții cu angină stabilă, *J Am Coll Cardiol* 20:1498-1502, 1992.
5. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, et al.: Durere toracică acută în camera de urgență. Identificarea și examinarea pacienților cu risc scăzut, *Arch Intern Med* 145:65-69, 1985.
6. Marcus GM, Cohen J, Varosy PD, și colab.: Utilitatea gesturilor la pacienții cu disconfort toracic, *Am J Med* 120:83-89, 2007.
7. Deanfield JE, Shea M, Kensett M, și colab.: Silent myocardial ischemia due to mental stress, *Lancet* 2:1001-1005, 1984.
8. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *J Am Coll Cardiol* 60:e44-e164, 2012.
9. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI și colab.: Prezentări atipice printre beneficiarii Medicare cu angină pectorală instabilă, *Am J Cardiol* 90:248-253, 2002.
10. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 64:e139-228, 2014.
11. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE și colab.: Ameliorarea durerii în piept prin nitroglicerină nu prezice boala coronariană activă, *Ann Intern Med* 139:979-986, 2003.
12. Swap CJ, Nagurney JT: Valoarea și limitările istoricului durerii toracice în evaluarea pacienților cu suspatare de sindrom coronarian acut, *JAMA* 294:2623-2629, 2005.
13. McGee S: Simplifying probability ratios, *J Gen Intern Med* 17:646-649, 2002.
14. Servi RJ, Skendzielewski JJ: Relief of myocardial ischemia pain with a gastrointestinal cocktail, *Am J Emerg Med* 3:208-209, 1985.

15. Wrenn K, Slovis CM, Gongaware J: Utilizarea „cocktail-ului GI”: un studiu descriptiv, *Ann Emerg Med* 26:687-690, 1995.
16. Arnold JR: Blockpneea și ischemia miocardică silențioasă, *Am J Cardiol* 90:346, 2002.
17. Douglas PS, Ginsburg GS: Evaluarea durerii în piept la femei, *N Engl J Med* 334:1311-1315, 1996.
18. Tamura A, Naono S, Torigoe K și colab.: Diferențele de gen în simptome în timpul occluderii cu balon de 60 de secunde a arterei coronare, *Am J Cardiol* 111:1751-1754, 2013.
19. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, et al.: Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: 2-4 octombrie 2002: Section 1: diagnostic of stable ischemic and ischemic heart disease, *Circulation* 109:e42-46.
20. Cannon III RO, Camici PG, Epstein SE: Pathophysiological dilemma of syndrome X, *Circulation* 85:883-892, 1992.
21. Kaski JC, Rosano GM, Collins P și colab.: Sindromul cardiac X: caracteristici clinice și funcția ventriculară stângă. Studiu de urmărire pe termen lung, *J Am Coll Cardiol* 25:807-814, 1995.
22. Philpott S, Boynton PM, Feder G și colab.: Diferențele de gen în descrierile simptomelor anginei și problemelor de sănătate imediat înainte de angiografie: studiul ACRE. Studiul privind adecvarea revascularizării coronariene, *Soc Sci Med* 52:1565-1575, 2001.
23. Kretsoulas C, Shannon HS, Giacomini M, et al.: Reconstructing angina: cardiac symptoms sunt aceleași la femei și bărbați, *JAMA Intern Med* 173:829-831, 2013.
24. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, et al.: Prezentarea simptomelor femeilor cu sindroame coronariene acute: mit vs realitate, *Arch Intern Med* 167:2405-2413, 2007.
25. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, și colab.: Prevalența anginei la femei versus bărbați: o revizuire sistematică și meta-analiză a variațiilor internaționale în 31 de țări, *Circulation* 117:1526-1536, 2008.
26. Kimble LP, McGuire DB, Dunbar SB și colab.: Diferențele de gen în caracteristicile durerii anginei cronice stabile și limitarea fizică percepută la pacienții cu boală coronariană, *Pain* 101:45-53, 2003.
27. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL și colab.: Rolul testului de efort în evaluarea pacienților pentru boala cardiacă ischemică, *Circulation* 57:64-70, 1978.
28. Myers J, Prakash M, Froelicher V, și colab.: Capacitatea de exercițiu și mortalitatea în rândul bărbaților referiți pentru testarea efortului, *N Engl J Med* 346:793-801, 2002.
29. Hung RK, Al-Mallah MH, McEvoy JW și colab.: Valoarea prognostică a capacității de exercițiu la pacienții cu boală coronariană: proiectul FIT (Henry Ford Exercise Testing), *Mayo Clin Proc* 89: 1644-1654, 2014.
30. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, și colab.: Prevalența angiografică a bolii coronariene cu risc ridicat în subșeri de pacienți (CASS), *Circulation* 64:360-367, 1981.
31. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H și colab.: O regulă de predicție clinică pentru diagnosticul bolii arterei coronare: validare, actualizare și extindere, *Eur Heart J* 32:1316-1330, 2011.
32. Pryor DB, Harrell Jr FE, Lee KL, și colab.: Estimarea probabilității unei boli coronariene semnificative, *Am J Med* 75:771-780, 1983.
33. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al.: Perspective din studiul de evaluare a sindromului ischemiei femeilor (WISE) sponsorizat de NHLBI: Partea I: diferențe de gen în factorii de risc tradiționali și noi, evaluarea simptomelor și strategiile de diagnostic optimizate în funcție de gen, *J Am Coll Cardiol* 46, 42-S26.
34. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A și colab.: Performanța abordării tradiționale bazate pe vârstă, sexul și angina pectorală pentru estimarea probabilității pretest de boală coronariană semnificativă din punct de vedere angiografic la pacienții supuși angiografiei coronariene computer-tomografice: rezultate din evaluarea angiografiei coronariene CT multinaționale pentru rezultatele clinice: un registru internațional multicentric (CONFIRM), 124:2423-2432, 2011. 1-8.
35. Braunwald E: Angina instabilă. O clasificare, *Circulation* 80:410-414, 1989.
36. Campeau L: Grading of angina pectoris [litera], *Circulation* 54:522-523, 1976.
37. Thompson DR, Yu CM: Calitatea vieții la pacienții cu boală coronariană — I: instrumente de evaluare, *Health Qual Life Outcomes* 1:42, 2003.
38. Ware Jr JE, Sherbourne CD: Sondajul de sănătate pe scurt MOS cu 36 de articole (SF-36). I. Cadrul conceptual și selecția articolelor, *Medical Care* 30:473-483, 1992.
39. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA și colab.: Dezvoltarea și evaluarea chestionarului de angină pectorală Seattle: o nouă măsură de stare funcțională pentru boala coronariană, *J Am Coll Cardiol* 25:333-341, 1995.
40. Chan PS, Jones PG, Arnold SA și colab.: Dezvoltarea și validarea unei versiuni scurte a Chestionarului Seattle Angina, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7:640-647, 2014.
41. Barry MJ, Edgman-Levitan S: Luarea deciziilor partajate — culmea îngrijirii centrate pe pacient, *N Engl J Med* 366:780-781, 2012.
42. Spertus JA, Jones P, McDonnell M și colab.: Starea de sănătate prezice rezultatul pe termen lung la pacienții ambulatori cu boală coronariană, *Circulation* 106:43-49, 2002.
43. Froelicher VF, Thompson AJ, Longo Jr MR, și colab.: Valoarea testării de efort pentru screeningul -bărbaților asimptomatici pentru boala coronariană latentă, *Prog Cardiovasc Dis* 18:265-276, 1976.
44. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, și colab.: Prezentarea clinică inițială a bolii cardiace la bărbați asimptomatici cu ischemie miocardică tăcută și boală coronariană documentată angiografic (Studiul Oslo Ischemia), *Am J Cardiol* 72:629-633, 1993.
45. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, și colab.: Prevalența și semnificația prognostică a ischemiei miocardice silențioase induse de efort detectată prin scintigrafie cu talii și electrocardiografie la voluntari asimptomatici, *Circulation* 81:428-436, 1990.
46. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A și colab.: Detectarea bolii coronariene la pacienții asimptomatici cu diabet zaharat de tip 2, *J Am Coll Cardiol* 47:65-71, 2006.
47. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.: 2013 ACC/AHA ghid privind evaluarea riscului cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129:S49-S73, 2014.
48. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M și colab.: Predicția riscului de boală coronariană pe 10 ani folosind calciu din artera coronariană și factori de risc tradiționali: derivație în MESA (Studiu multietnic al aterosclerozei) cu validare în Studiul HNR (Heinz Nixdorf Recall) și Studiul DHS, (*J Am Coll Heart Cardiol*) 66:1643-1653, 2015.
49. Ridker PM, Buring JE, Rifai N și colab.: Dezvoltarea și validarea algoritmilor îmbunătățiți pentru evaluarea riscului cardiovascular global la femei: Scorul de risc Reynolds, *JAMA* 297:611-619, 2007.
50. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, et al.: Epidemiologia bolii arteriale periferice: importanța identificării populației la risc, *Vasc Med* 2:221-226, 1997.
51. Bache RJ, Cobb FR: Efectul vasodilatației coronariene maxime asupra perfuziei miocardice transmurale în timpul tahicardiei la câinele treaz, *Circ Res* 41:648-653, 1977.
52. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, și colab.: Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni și animale de experiment: partea 1: măsurarea tensiunii arteriale la oameni: o declarație pentru profesioniștii de la Subcomitetul de educație profesională și publică al Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cercetarea presiunii arteriale, *Circulation* 111:697-716, 2005.
53. Clark CE, Taylor RS, Shore AC și colab.: Asocierea unei diferențe de tensiune arterială sistolică între brațele cu boală vasculară și mortalitate: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Lancet* 379:905 914, 2012.
54. Cruz Jr PD, East C, Bergstresser PR: Xantoame cutanate, subcutanate și tendinoase: markeri de diagnostic pentru tulburări specifice ale lipoproteinelor, *J Am Acad Dermatol* 19:95-111, 1988.
55. Dwivedi S, Jhamb R: Markeri cutanați ai bolii arterei coronare, *World J Cardiol* 2:262-269, 2010.
56. Zech Jr LA, Hoeg JM: Corelarea arcului corneean cu ateroscleroza în hipercolesterolemia familială, *Lipids Health Dis* 7:7, 2008.
57. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, și colab.: Diferențele în caracteristicile și riscul bolilor cardiovasculare la pacienții cu hipercolesterolemie familială cu și fără tendon xan thomas: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Atherosclerosis* 207:311-317, 2009.
58. Fernandez A, Sorokin A, Thompson PD: Arcul corneei ca factor de risc pentru boala coronariană, *Atherosclerosis* 193:235-240, 2007.
59. Fernandez AB, Keyes MJ, Pencina M și colab.: Relația dintre arcul corneei și boala cardiovasculară (din setul de date Framingham Heart Study), *Am J Cardiol* 103:64-66, 2009.
60. Schilling WH, Crook MA: Stigmatel cutanate asociate cu rezistența la insulină și riscul cardiovascular crescut, *Int J Dermatol* 53:1062-1069, 2014.
61. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N: Eticheta cutanată ca marker cutanat pentru metabolismul afectat al carbohidraților: un studiu caz-control, *Int J Dermatol* 46:1155-1159, 2007.
62. Sudy E, Urbina F, Maliqueo M și colab.: Screening of glucose/insulin metabolic alterations in men with multiple skin tags on the gat, *J Dtsch Dermatol Ges* 6:852-855, 2008.
63. Stuber J, Galea S: Cine își ascunde statutul de fumător de furnizorul de servicii medicale? *Nicotine Tob Res* 11:303-307, 2009.
64. Sin DD, Wu L, Man SF: Relația dintre funcția pulmonară redusă și mortalitatea cardiovasculară: un studiu bazat pe populație și o revizuire sistematică a literaturii, *Chest* 127: 1952-1959, 2005.
65. Broekhuizen BD, Sachs AP, Oostvogels R și colab.: Valoarea diagnostică a istoricului și a examinării fizice pentru BPOC în cazurile suspectate sau cunoscute: o revizuire sistematică, *Fam Pract* 26: 260-268, 2009.
66. Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, și colab.: Relația dintre pliul diagonal al lobului urechii cu prezența, amploarea și severitatea bolii coronariene determinate prin angiografia tomografică computerizată coronariană, *Am J Cardiol* 109:1283-1287, 2012.
67. Griffing G: Imagini în medicina clinică. Semnul lui Frank, *N Engl J Med* 370:e15, 2014.
68. Lucenteforte E, Romoli M, Zagli G și colab.: Ear lob crease as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis, *Int J Cardiol* 175:171-175, 2014.
69. Georgehiade M, Sopko G, De Luca L, et al.: Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure, *Circulation* 114:1202-1213, 2006.
70. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D: Prevalența, caracteristicile clinice și prognosticul insuficienței cardiace diastolice: o perspectivă epidemiologică, *J Am Coll Cardiol* 26:1565-1574, 1995.
71. Colman R, Whittingham H, Tomlinson G și colab.: Utilitatea examenului fizic în detectarea hipertensiunii pulmonare. Un studiu de metode mixte, *PloS One* 9, 2014: e108499.
72. Dieter RS, Tomasson J, Gudjonsson T, et al.: Boala arterială periferică a extremităților inferioare la pacienții spitalizați cu boală coronariană, *Vasc Med* 8:233-236, 2003.
73. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, et al.: Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke .The Framingham study, *JAMA* 245:1442-1445, 1981.
74. Lederle FA, Simel DL: Examenul clinic rațional. Acest pacient are anevrism de aortă abdominală? *JAMA* 281:77-82, 1999.

Măsurătorile lipidelor

Anand Rohatgi



INTRODUCERE, 88

LIPOPROTEINE TRADIȚIONALE
MĂSURĂTORI, 88

Lipoproteine totale și cu densitate
joasă

Colesterol, 88

Colesterol cu lipoproteine de înaltă
densitate, 88

Trigliceride, 89

Lipoproteine de înaltă densitate

Colesterol, 90

MĂSURARE A AVANSAT

LIPOPROTEINE, 91

Apolipoproteina B și Apolipoproteina
AI, 91

Lipoproteină (a), 91

Dimensiunea particulelor de
lipoproteine și

Concentrare, 93

NOVE TESTE DE LIPIDE, 93

Lipoproteină oxidată cu densitate
joasă, 93

Eflux de colesterol, 93

ȚINTE LIPIIDE PRIVIND TRATAMENT,
94

Ținte de tratament versus statine cu
doză fixă, 94

REZUMAT ȘI ORIENTARE
RECOMANDĂRI, 96

REFERINȚE, 96

INTRODUCERE

Placa ateromatoasă din peretele arterial este substratul patologic pentru infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral ischemic și este strâns legată de depunerea lipidelor oxidate din circulație în spațiul subintimal, inițiind un cerc vicios de inflamație locală, formare de celule spumoase de macrofage și recrutare a mușchilor netezi. Măsurarea lipidelor circulante a condus la îmbunătățiri semnificative nu numai în înțelegerea fiziopatologiei bolii cardiovasculare aterosclerotice (ASCVD), ci și în îmbunătățirea predicției riscului și a managementului ASCVD.

MĂSURĂTORI TRADIȚIONALE DE LIPOPROTEINE

Cele trei clase majore de lipoproteine sunt lipoproteine cu densitate joasă (LDL), lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) și lipoproteine cu densitate mare (HDL).¹ Apolipoproteina B (apoB) este principalul constituent proteic al lipoproteinelor aterogene, inclusiv LDL, VLDL, lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL), lipoproteina (a) și chilomicronii și servește ca ligand primar pentru receptorii LDL și receptorii scavenger în macrofage și alte tipuri de țesuturi. Colesterolul LDL (LDL-C) este cea mai abundentă lipidă care conține apoB, reprezentând 60% până la 70% din colesterolul seric total. VLDL constă din trigliceride și majoritatea colesterolului care conțin apoB aterogen rămas. IDL este similar cu LDL și conține, de asemenea, apoB și trigliceride. Chilomicronii sunt particule foarte mari care transportă colesterolul alimentar și trigliceridele de la intestin la ficat. În contrast, colesterolul HDL (HDL-C) conține apolipoproteină AI (apoA-I), care este considerată ateroprotectoare și reprezintă aproximativ 20% până la 30% din totalul de colesterol seric. Colesterolul total, HDL-C și trigliceridele sunt măsurate direct enzimatic și LDL-C este de obicei calculat folosind formula Friedewald (Fig. 8.1).² Sarcina globală a lipoproteinelor aterogene poate fi evaluată ca non-HDL-C, calculată prin scăderea pur și simplu HDL-C din colesterolul total (vezi Fig. 8.1).³

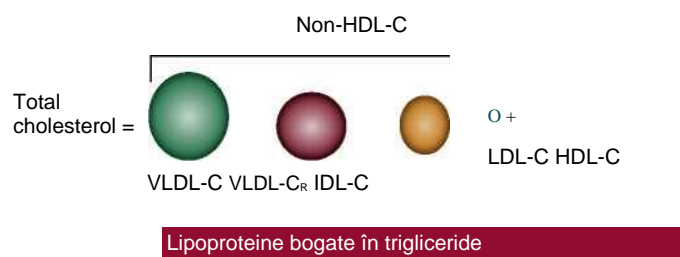
Colesterol total și cu lipoproteine cu densitate scăzută

Studiile genetice și de intervenție la oameni dezvăluie o consistență copleșitoare în relația dintre nivelurile de LDL-C (sau colesterolul total) și atât ASCVD incidentă la cei fără ASCVD, cât și evenimente recurente la cei cu boală cardiacă ischemică stabilită (Fig. 8.2).^{4,5} Studiile au evidențiat o absență

a plăcilor ateromatoase și o boală coronariană evidentă clinic la populațiile în care LDL-C este menținut sub 100 mg/dL (2,6 mmol/L) (sau colesterol total < 150 mg/dL [3,9 mmol/L]).⁶ Nivelurile de LDL-C peste 190 mg/dL (4,9 mmol/L) sugerează o tulburare genetică, cum ar fi hipercolesterolemia familială și riscul crescut de ASCVD pe termen scurt.⁷ Colesterolul total este măsurat direct și a fost lipidul primar studiat în investigațiile originale privind colesterolul. Algoritmii actuali americani și europeni de risc ASCVD folosesc colesterolul total ca măsură a lipoproteinei aterogene.³⁻⁷ Nivelurile totale și LDL-C pot fi scăzute printr-o varietate de intervenții, inclusiv reducerea aportului alimentar de grăsimi trans și saturate, aportul alimentar crescut de fibre solubile și alte medicamente, cum ar fi statine, secheștrani ai acizilor biliari, acid nicotinic, inhibitori de absorbție a colesterolului și inhibitori ai proprotein convertază subtilizină tip SK9819 (PC SK9).⁸

Colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate

HDL-C este cea mai bună lipidă majoră utilizată în algoritmii validați de evaluare a riscului. Studiile observaționale arată relații consistente între HDL-C scăzut (< 40 mg/dL) (1 mmol/L) și risc crescut de ASCVD (Fig. 8.3).⁹ Nivelurile de HDL-C au o componentă moștenită semnificativă și sunt de obicei mai ridicate la femei și la cele de origine africană. Nivelurile scăzute de HDL-C sunt asociate cu fumatul, rezistența la insulină, hipertrigliceridemia și inactivitatea fizică. HDL-C scăzut este una dintre cele cinci componente ale sindromului metabolic și face adesea parte dintr-o triadă lipidică care include trigliceride mari și particule mici de LDL dense.¹⁰ Nivelurile de HDL-C sub 40 mg/dL (1 mmol/L) la bărbați și sub 50 mg/dL (1,3 mmol/L) la femei sunt considerate markeri majori de risc pentru ASCVD; cu toate acestea, nu există dovezi suficiente pentru a susține creșterea HDL-C ca țintă de tratament.^{3,7} Intervențiile legate de stilul de viață care sunt asociate cu creșterea HDL-C includ renunțarea la fumat, pierderea în greutate, consumul redus de bohidrați în mașini, creșterea activității fizice și consumul moderat de alcool.⁸ Acidul nicotinic este cea mai puternică farmacoterapie disponibilă clinic care crește nivelurile de HDL-C, cu efecte diferențiate și mai slabe observate după administrarea de fibrati și statine (vezi Tabelul 8.1).¹⁹ Totuși, după cum s-a menționat



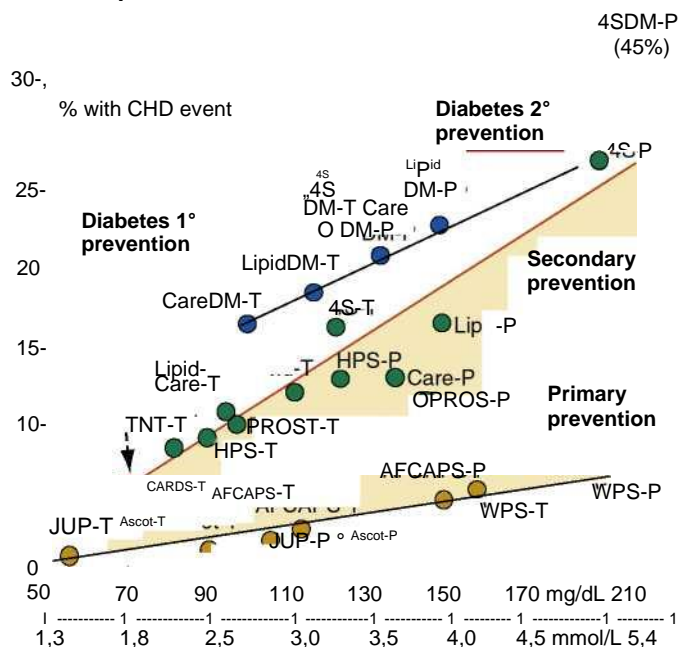
$$\text{LDL-C} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-C} - \text{Trigliceride}/5 \text{ (Friedewald)}$$

$$\text{Non-HDL-C} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-C}$$

SMOCHIN. 8.1 Calculul colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) și al colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută (HDL-C). În formula Friedewald pentru calcularea LDL C, trigliceridele sunt împărțite la 5 dacă se utilizează mg/dL și la 2,22 dacă se utilizează mmol/L. (Date de la Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimarea concentrației de colesterol cu lipoproteine de densitate joasă în plasmă, fără utilizarea ultracentrifugă preparativă. Clin Chem. 1972;18(6):499-502 și Grundy SM, Cleeman JI, Cleeman JI, Implicațiile recente ale clinicii pentru educație și colab. Ghidurile de tratament pentru adulți III. Circulație 2004;

EFECTE DE REDUCERE A FLDL

LDL - ipoteza: cu cat mai mic, cu atat mai bine



SMOCHIN. 8.2 Relația log-liniară dintre colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) și boala coronariană din studiile cu statine. CPPT, Trial de prevenire primară coronariană; FHS, Studiul de Sănătate Framingham; LRCP, Studiul de urmărire a mortalității prevalenței clinice de cercetare a lipidelor; MRFIT, Trial de intervenție cu factori de risc multipli. CHD, Boala coronariană. (Figura Opie LH, 2012; modificat din Fisher M. Diabetes and atherogenesis. Heart. 2004;90:336-340 prin adăugarea de noi studii. După cum a fost modificat în Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the Heart. Ed. 8. Philadelphia: Elsevier; 2013).

de mai sus, creșterea HDL-C nu s-a dovedit a fi o abordare terapeutică validă pentru îmbunătățirea rezultatelor ASCVD. ³³⁻³⁴

Trigliceridele

Trigliceridele sunt acizi grași care conțin cea mai mare parte a grăsimilor stocate de organism și sunt derivate din surse alimentare și din metabolizarea depozitelor de grăsime. Un nivel de trigliceride a jeun peste 150 mg/dL (1,7 mmol/L) este considerat dislipidemie și este o componentă a sindromului

metabolic. Hipertrigliceridemia este definită ca o valoare a jeun peste 200 mg/dL (2,3 mmol/L) și este asociată cu risc crescut de ASCVD. ¹¹ Creșterea nivelului de trigliceride reflectă îmbogățirea nivelurilor circulante de lipoproteine bogate în trigliceride; dintre care VLDL este cel mai frecvent, urmat de IDL și chilomicroni. ¹¹

Relația dintre hipertrigliceridemie și riscul de ASCVD a fost controversată. Ajustarea pentru nivelurile HDL-C și non-HDL-C atenuează parțial asocierea dintre nivelurile de trigliceride și evenimentele incidente în unele studii, dar nu în toate. ¹¹ În schimb, studiile de randomizare mendeliană sugerează că lipoproteinele bogate în trigliceride sau rămășițele lor sunt asociate cu un risc crescut de boală cardiacă ischemică. ¹²⁻¹⁵ Nivelurile crescute ale trigliceridelor sunt asociate cu o dislipidemie aterogenă compusă din îmbogățirea colesterolului cu lipoproteine bogate în trigliceride, creșterea particulelor mici de LDL dense și HDL-C scăzut, care poate contribui, de asemenea, la creșterea riscului observat cu hipertrigliceridemie, în special în rândul celor cu sindrom metabolic sau diabet. ¹⁶ În cele din urmă, riscul crescut de ASCVD observat cu trigliceridele crescute pare să fie disproporțional mai mare la femei decât la bărbați. ^{16, 17}

Nivelul trigliceridelor poate crește semnificativ după o masă grasă; prin urmare, se recomandă de obicei măsurarea nivelului rapid de trigliceride; cu toate acestea, nivelurile de trigliceride care nu sunt a jeun peste 200 mg/dL (2,3 mmol/L) sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut și pot fi un predictor mai bun decât nivelurile a jeun (Fig. 8.4). ¹⁸ De fapt, mai multe dintre studiile de randomizare mendeliană menționate mai sus au evaluat nivelurile de trigliceride care nu sunt a jeun și au demonstrat cauzalitatea cu boala cardiacă ischemică incidentă. Creșterile trigliceridelor care nu sunt a jeun reflectă expunerea crescută la lipoproteinele bogate în trigliceride aterogene din circulație.

Hipertrigliceridemia, ca și HDL-C scăzut, este observată și cu hiperglicemie și rezistență crescută la insulină, obezitate, consum de alcool, inactivitate fizică și aport de carbohidrați. Când nivelurile de trigliceride sunt peste 400 mg/dL (4,5 mmol/L), nivelurile de lipoproteine bogate în trigliceride, cum ar fi VLDL și IDL, sunt crescute și LDL-C calculat nu este valid. Prin urmare, non-HDL-C trebuie calculat (vezi secțiunea despre non-HDL-C) atunci când trigliceridele sunt peste 200 până la 400 mg/dL (2,3 până la 4,5 mmol/L). ³¹⁹

Fibrații, acidul nicotinic în doză mare și acizii grași omega-3 în doză mare sunt cei mai puternici agenți de scădere a trigliceridelor (vezi Tabelul 8.1). ¹⁹ Majoritatea celorlalte clase de medicamente hipolipemice scad moderat nivelurile de trigliceride, cu excepția secheștrantilor acizilor biliari, care pot crește nivelul. Dovezile care susțin țințirea nivelurilor de trigliceride pentru a reduce riscul de ASCVD sunt inconsistente. ¹⁶ În două studii randomizate controlate, adăugarea de fenofibrat la terapia cu statine nu a îmbunătățit rezultatele în comparație cu statina în monoterapie în populația totală din studii, ^{19a, 19b} dar a arătat un beneficiu în subgrupurile definite de trigliceride ridicate și HDL-C scăzut la momentul inițial. ^{19c} Monoterapia cu gemfibrozil la pacienții cu risc ridicat a îmbunătățit rezultatele, ^{19d} dar o meta-analiză a tuturor studiilor cu fibrați nu a evidențiat nicio îmbunătățire a mortalității cardiovasculare și o tendință nesemnificativă către creșterea deceselor non-cardiovasculare. ²⁰ Dovezile pentru acidul nicotinic sunt remarcabil de similare cu cele ale fibraților: studiile mai vechi fără terapie de fond cu statine au sugerat beneficii, dar mai multe studii temporare cu terapie de fond cu statine au fost negative. ¹⁶ Similar cu studiile cu fibrați, subgrupurile definite de trigliceride ridicate și HDL-C

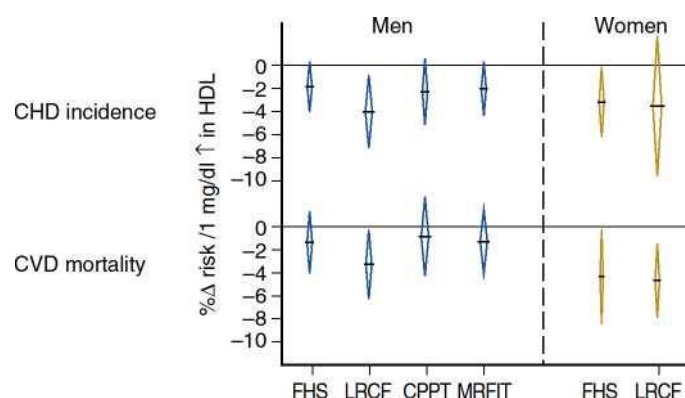
scăzut au părut să beneficieze de doze mari de acid nicotinic.¹⁶ Acizii grași Omega-3 au fost studiați folosind diverse formulări și diferite doze de ingrediente active.¹⁶ Un studiu controlat randomizat la pacienți japonezi a arătat o îmbunătățire a unui - punct final compozit ASCVD la cei alocați ester etilic pur în plus față de

TABLE 8.1 Interventions Affecting Lipid Levels

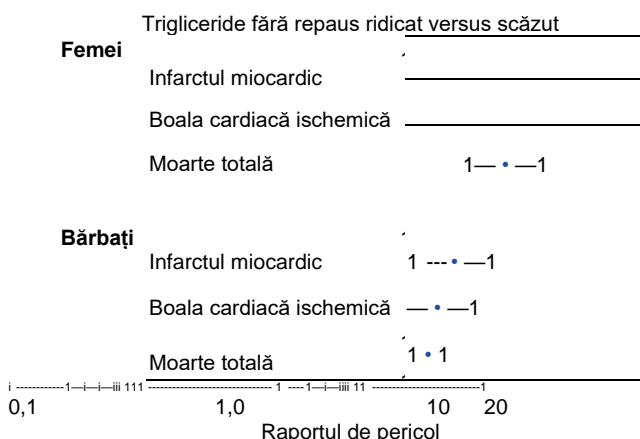
LIPID-MODIFYING THERAPIES	LDL-C	NON-HDL-C	HDL-C	TRIGLYCERIDES	LP(a)
Statins	J 18-55%	J 15-51%	I 5-15%	J 7-30%	w
Bile-acid sequestrants	J 15-30%	J 4-16%	I 3-5%	I 0-10%	
Cholesterol absorption inhibitors	J 13-20%	J 14-19%	I 3-5%	J 5-11%	
PCSK9 inhibitors	J 61-62%	J 52%	I 5-7%	J 12-17%	J 25%
ApoB antisense	J 25-37%		I 2-15%	J 9-26%	J 21-33%
MTP inhibitor	J 44-50%	J 44-50%	J 12-11%	J 29-45%	J 15-19%
Nicotinic acid	J 5-25%	J 8-23%	I 15-35%	J 20-50%	J 20-40%
Fibric acids	J 5-120%	J 5-19%	I 10-20%	J 20-50%	
Long-chain omega-3 fatty acids	J 6-125%	J 5-14%	J 5-17%	J 19-44%	

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp, lipoprotein; MTP, microsomal triglyceride transfer protein; PCSK9, proprotein convertase subtilisin kexin type 9.

Adapted from Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 — executive summary. J Clin Lipidol. 2014;8(5):473-488.



SMOCHIN. 8.3 Risc de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL) și boli coronariene (CHD). Rezultate de la patru cohorte americane. CPPT, Trial de prevenire primară coronariană; BCV, boli cardiovasculare; FHS, Studiul de Sănătate Framingham; LRCF, Studiul de urmărire a mortalității prevalenței clinicilor de cercetare a lipidelor; MRFIT, Trial de intervenție cu factori de risc multipli. (Adaptat după Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Patru studii americane prospective. Circulation. 1989;79:8-15.)



SMOCHIN. 8.4 Nivelurile trigliceridelor care nu sunt a jeun și evenimentele cardiovasculare incidente. Rapoartele de risc și intervalele de încredere de 95% afișate pentru nivelurile trigliceridelor care nu sunt a jeun > 442 mg/dL (5 mmol/L) față de < 88,5 mg/dL (1 mmol/L). (Date de la Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Trigliceridele care nu sunt a jeun și riscul de infarct miocardic, boală cardiacă ischemică și deces la bărbați și femei. JAMA. 2007;298(3):299-308.)

terapie de fond cu statine, cu efect amplificat la cei cu trigliceride ridicate și HDL-C scăzut. ¹⁶ Cu toate acestea, o meta-analiză ulterioară a acizilor grași omega-3 nu a reușit să arate o îmbunătățire constantă a niciunui obiectiv cardiovascular. ²¹

Studiile randomizate în curs de desfășurare cu doze mari de acizi grași omega-3 în rândul celor cu trigliceride crescute și risc de ASCVD vor oferi îndrumări mai directe asupra rolului terapiilor cu omega-3 în reducerea trigliceridelor pentru a reduce riscul de ASCVD. Indiferent de riscul de ASCVD, nivelurile de trigliceride trebuie menținute sub 500 mg/dL (5,6 mmol/L) pentru a evita riscul de pancreatită. ¹¹

Cauzele dislipidemiei secundare

Lipidele tradiționale sunt măsurate în mod obișnuit, iar valorile anormale (dislipidemie) sunt adesea acționate direct, cu scopul de a reduce riscul de ASCVD. Cu toate acestea, există afecțiuni comune care pot duce la dislipidemie care ar trebui evaluate (Tabelul 8.2). ¹⁹ Pe lângă dietele îmbogățite în grăsimi trans și saturate, cele mai frecvente condiții care conduc la creșterea nivelului de LDL-C includ hipotiroidismul, bolile renale, menopauza și medicamentele, inclusiv diuretice tiazidice, fibrati și glucocorticoizi. În ceea ce privește trigliceridele, pe lângă dietele cu încărcături glicemice ridicate, alte afecțiuni comune care conduc la niveluri crescute includ consumul excesiv de alcool, diabetul, sindromul nefrotic, p-blocantele, terapia de substituție hormonală, medicamentele antipsihotice atipice și alte afecțiuni care cresc, de asemenea, nivelul LDL-C (vezi Tabelul 8.2). Abordarea mai întâi a acestor cauze poate duce adesea la îmbunătățirea sau rezolvarea dislipidemiilor fără terapii de modificare a lipidelor.

Colesterol fără lipoproteine de înaltă densitate

Non-HDL-C este calculat cu ușurință prin scăderea HDL-C din colesterolul total și reprezintă colesterolul din toate lipoproteinele aterogene care conțin apoB, inclusiv LDL, VLDL și IDL (vezi Fig. 8.1). ³⁻¹⁹ De obicei, pragurile pentru definirea tratamentului și obiectivele pentru non-HDL-C sunt cu 30 mg/dL (0,77 mmol/L) mai mari decât cele pentru LDL-C; prin urmare, nivelurile ideale de non-HDL-C sunt sub 130 mg/dL (3,3 mmol/L) pentru prevenirea primară. Non-HDL-C prezice riscul ASCVD în mod similar sau mai bine decât LDL-C (Fig. 8.5). ²² Spre deosebire de LDL-C calculat, non-HDL-C nu este sensibil la niveluri crescute ale trigliceridelor și poate fi măsurat în starea fără repaus alimentar; prin urmare, este o măsură mai bună a lipidelor aterogene la cei cu niveluri ridicate de trigliceride

TABELUL 8.2 Cauzele dislipidemiei secundare

	CLDL- CRIȘTE	TRGLICERIDE ELEVATE	C-HDL scazut
Boli			
Hipotiroidismul	+	+	+
Boala cronică de rinichi	+	+	+
Sindromul nefrotic	+	+	+
Tulburări autoimune	+	+	+
Menopauza	+	+	+
Sindromul ovarului polichistic	+	+	
Sarcina	+	+	
infecție cu HIV	+	+	+
Boala hepatică obstructivă	+		
Diabet		+	+
Sindromul metabolic		+	+
Consumul excesiv de alcool		+	
Droguri			
Diuretice tiazidice	+	+	
Glucocorticoizi	+	+	
Steroizi anabolizanți	+		+
Acizii fibrici	+		
Acizi grași Omega-3 care conțin acid docosahexanoic	+		
Tiazolidinedione	+	+	(doar rosiglitazonă)
Medicamente imunosupresoare	+	+	
Estrogeni orali		+	
Tamoxifen		+	
Raloxifen		+	
Retinoizi		+	
p -blocante		+	+
Atipic antipsihotice		+	
Inhibitori de protează		+	
Acid biliar sechestranți		+	
Ciclofosfamidă		+	

HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; HIV, virusul imunodeficienței umane; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută.

Adaptat după Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. Recomandări ale Asociației Naționale de Lipide pentru managementul dislipidemiei centrat pe pacient: partea 1 - rezumat. J Clin Lipidol. 2014;8(5):473-488.

(~ peste 200 mg/dL; 2,3 mmol/L). Creșterile în non-HDL-C reflectă niveluri în creștere ale lipoproteinelor rămase aterogene și apar adesea cu agravarea hiperglicemiei și rezistenței la insulină, obezitate, inactivitate fizică și aport crescut de carbohidrați și alcool. În cele din urmă, non-HDL-C este asociat semnificativ cu riscul de ASCVD în rândul celor care iau statine, precum și în rândul celor cu risc crescut²²; prin urmare, non-HDL-C este o măsură ușoară a riscului rezidual care poate fi redusă prin intensificarea modificării stilului de viață și/sau a terapiei hipolipemiente.

MĂSURAREA LIPOPROTEINELOR AVANSATE

Apolipoproteina B și Apolipoproteina AI

Nivelurile ApoB și apoA-I sunt măsurate cel mai frecvent prin profilul auto vertical (VAP) sau prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN), dar pot fi măsurate și prin imunotestare. Există o variabilitate semnificativă între teste; Nivelurile de apolipoproteine sunt cele mai ridicate folosind imunotestele și cele mai scăzute folosind VAP²³. ApoB este transportată de toate lipoproteinele aterogene într-un mod 1:1, astfel încât fiecare particulă LDL, VLDL și IDL conține o lipoproteină apoB.¹⁹ Astfel, este cea mai directă măsură a lipoproteinelor aterogene, dar nu face parte din evaluarea de rutină de laborator. La fel ca non-HDL-C, nivelurile apoB nu sunt afectate de starea de non-post sau de hipertrigliceridemie. Menținerea nivelurilor sub 80 până la 90 mg/dL este recomandată pentru pacienții cu ASCVD care urmează tratament hipolipemiant³⁻¹⁹. Nivelurile ApoB depășesc în mod constant LDL-C în predicția riscului, în timp ce comparațiile directe cu non-HDL-C sunt mixte.¹ În rândul pacienților tratați cu terapii hipolipemiente, relația dintre colesterolul aterogen și apoB se modifică, astfel încât există scăderi mai mari ale colesterolului decât apoB. Cu toate acestea, având în vedere că testele care măsoară apoB nu au fost standardizate și non-HDL-C funcționează la fel de bine sau aproape la fel de bine ca apoB și nu este asociat cu costuri suplimentare, rămâne neclar ce rol ar trebui să joace măsurarea apoB în predicția sau gestionarea riscului ASCVD. În rezumat, dat fiind că LDL-C și non-HDL-C fac parte din evaluările de rutină de laborator și sunt ieftin de măsurat, valoarea adăugată a măsurătorilor apoB este probabil prea mică pentru a merita costul.

ApoA-I este principala proteină transportată de particulele HDL și este considerată a avea proprietăți antiaterogene prin participarea la eliminarea colesterolului din peretele arterial și transportul la ficat pentru excreție în bilă și în afara organismului. Spre deosebire de apoB, apoA-I nu are un raport de 1:1 cu particulele HDL și, prin urmare, nu este o reflectare exactă a tuturor particulelor HDL în circulație.²⁴ Multe studii au susținut o asociere inversă independentă între nivelurile apoA-I și evenimentele incidente ASCVD; cu toate acestea, meta-analizele la nivel individual au evidențiat un eșec al apoA-I de a îmbunătăți performanța de predicție a riscurilor atunci când se ține cont de lipidele tradiționale.²⁵ În mod similar, raportul apoB/apoA-I este, de asemenea, asociat cu boala cardiovasculară (CVD), dar nu are o performanță constantă mai bună decât lipidele tradiționale și non-HDL-C în ceea ce privește îmbunătățirea discriminării și reclasificării.²⁶ Având în vedere variabilitatea între tehnicile de măsurare, disponibilitatea limitată și îmbunătățirile minime până la deloc în predicția riscului dincolo de non-HDL-C sau alte combinații de lipide tradiționale, valoarea măsurării apolipoproteinelor pentru predicția riscului rămâne neclară.

Lipoproteina(a)

Lipoproteina(a) [Lp(a)] este o particulă complexă de lipoproteină asemănătoare LDL, care conține un apoB care înconjoară un miez de ester colesterol, trigliceride și fosfolipide. Diferă de LDL prin faptul că proteina apoB este legată covalent de o proteină foarte glicosilată numită apolipoprotein(a) care seamănă cu plasminogenul.²⁷ Lp(a) constă din multe izoforme de diferite dimensiuni ale apo(a) care sunt determinate de numărul de repetări Kringle din domeniul apo(a). Nivelurile circulante ale Lp(a) sunt puternic influențate de un număr determinat genetic de

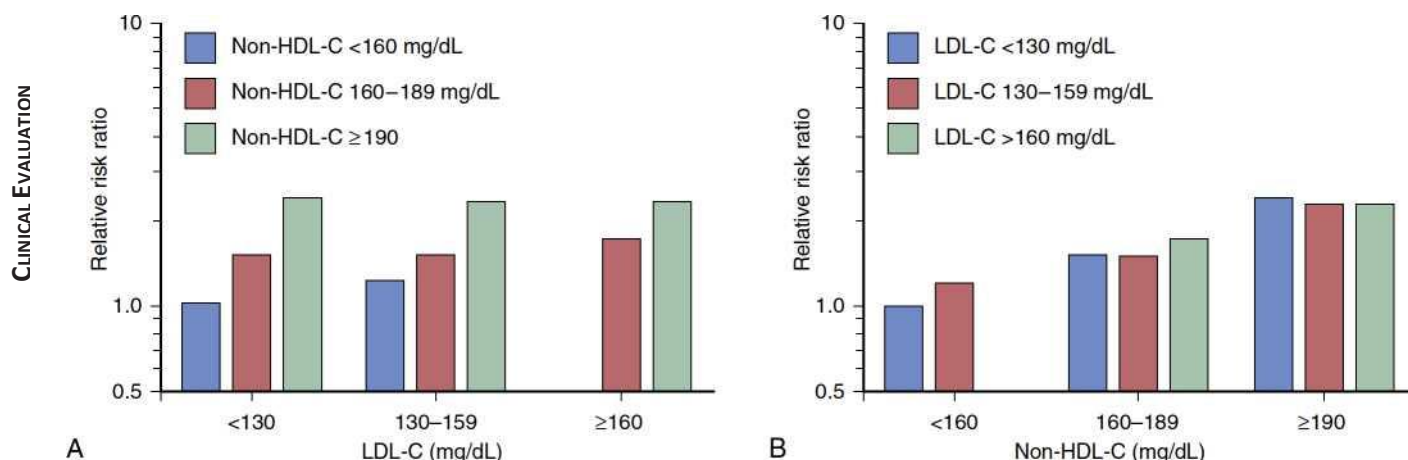


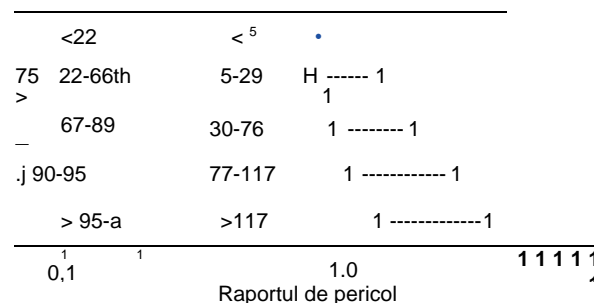
FIG. 8.5 Non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and cardiovascular events from the Framingham cohort and Framingham offspring studies. Cardiovascular events defined as incident fatal and nonfatal myocardial infarction, acute coronary syndrome, and sudden cardiovascular death ($N = 990/5794$). **(A)** The relative risk ratio of increasing categories of non-HDL-C within groups of LDL-C. **(B)** The same data, but the relative risk ratio of increasing categories of LDL-C is displayed within groups of non-HDL-C. For both **A** and **B**, the reference group is LDL-C < 130 mg/dL (3.4 mmol/L) and non-HDL-C < 160 mg/dL (4.1 mmol/L). (Adapted from Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2006;98(10):1363-1368 [Fig. 1, Table 4].)

Kringle se repetă și dimensiunea consecventă a apo(a), cu o dimensiune mai mică corelând cu niveluri mai mari de Lp(a).²⁷ Mediul și stilul de viață au un efect redus asupra nivelurilor circulante.²⁸ Măsurarea nivelurilor de Lp(a) la oameni a fost complicată de incapacitatea metodelor anterioare de a lua în considerare dimensiunea izoformei și de lipsa standardizării calibratorilor de referință.²⁷ În 2016, Comitetul de Standarde Biologice al Organizației Mondiale a Sănătății a acceptat un standard de referință pentru utilizare la calibratori de analiză în nmol/L, care eludează problemele asociate cu variabilitatea dimensiunii apo(a).²⁷ În plus, utilizarea unui test specific cu un sistem cu 5 calibratori a fost certificată pentru lipsa unei părtiniri semnificative bazate pe dimensiunea izoformei apo(a).

Cele mai multe studii au evidențiat relații directe între creșterea nivelului de Lp(a) și riscul CV, în special infarct miocardic și accident vascular cerebral.²⁹ În plus, studiile de randomizare mendeliană susțin Lp(a) ca factor de risc causal pentru evenimentele clinice aterosclerotice. Într-un studiu, nivelurile crescute genetic de Lp(a) au fost asociate cu un raport de risc de 1,22 [interval de încredere (IC) 95% 1,09-1,37] per dublarea nivelului de Lp(a).³⁰ Un alt studiu a identificat două variante genetice care s-au corelat puternic cu nivelurile crescute de Lp(a) și au fost asociate cu un raport de șanse combinat de 2,57 (IC 95% 1,80-3,67) pentru boala coronariană, constatări care au fost replicate în alte cohorte.³¹ Aceste studii susțin ideea că Lp(a) crescută reprezintă probabil un risc moștenit pentru ASCVD și poate fi util de măsurat la cei fără factori de risc tradiționali ASCVD, dar un istoric familial de ASCVD prematură, pentru a ajuta la stratificarea în continuare a riscului. Măsurarea Lp(a) poate ajuta, de asemenea, la clarificarea etiologiei la cei care dezvoltă ASCVD fără factori de risc semnificativi sau ASCVD recurentă în ciuda tratamentului cu statine. Cu toate acestea, mai multe studii, dar nu toate, au observat că riscul crescut asociat cu creșterea Lp(a) este diminuat în rândul celor care urmează tratament cu statine cu scădere semnificativă a LDL-C,²⁷ limitând utilitatea clinică a testului în rândul celor deja aflați în tratament hipolipemiant.

Pragul de risc crescut observat în multe studii se corelează cu aproximativ a 75-a percentila din cohortele populației cauziene sau aproximativ 30 mg/dL (75 nmol/L) (Fig. 8.6).³⁰ Interesant este că nivelurile Lp(a) variază semnificativ în funcție de etnie, indivizii de origine africană având cele mai înalte valori, iar sud-asiatii având valori între africani și cauzieni.²⁸ Majoritatea studiilor

Percentila mg/dL



SMOCHIN. 8.6 Nivelurile de lipoproteine (Lp(a)) și riscul de infarct miocardic în Copenhaga City Heart Study. Rapoartele de risc ajustate cu mai multe variabile și - intervalele de încredere de 95% sunt afișate pentru nivelurile crescând de Lp(a) și infarctul miocardic incident ($N = 7524$), cu < 22% ca grup de referință. (Date de la Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Lipoproteina (a) crescută genetic și risc crescut de infarct miocardic. *JAMA*. 2009;301(22):2331-2339.)

corelarea Lp(a) cu riscul CV au fost efectuate la cauzieni; prin urmare, rămâne necunoscut care va fi pragul adecvat pentru risc crescut la populațiile non-cauziene. Este important de menționat că nivelurile de Lp(a) ar trebui măsurate cu teste insensibile la izoforme și că standardele de referință validate nu există în prezent.²⁷

Strategia de scădere a nivelurilor de Lp(a) pentru a reduce riscul de ASCVD a fost susținută de studii genetice care stabilesc Lp(a) ca factor de risc causal pentru ASCVD. Acidul nicotinic este cel mai puternic medicament de scădere a Lp(a) care este disponibil clinic, reducând nivelurile de Lp(a) cu 20% până la 40% (vezi Tabelul 8.1).³² Cu toate acestea, într-un studiu controlat randomizat mare de acid nicotinic cu eliberare prelungită în doze mari, nu a existat niciun beneficiu al adăugării acestuia la terapia cu statine, în ciuda unei reduceri de 21% a Lp(a) și a altor modificări favorabile ale lipidelor.³³ Un al doilea studiu randomizat cu eliberare prelungită cu doze mari de acid nicotinic, în plus față de terapia cu statine, nu a îmbunătățit, de asemenea, rezultatele ASCVD,³⁴ limitarea entuziasmului pentru utilizarea acidului nicotinic ca agent de scădere a Lp(a) util clinic. Statinele scad semnificativ nivelurile de LDL-C și apoB, dar, în mod intrigant, nu au un efect consistent asupra nivelurilor de Lp(a).³² Oligonucleotidele antisens ApoB și inhibitorii proteinei de transfer al trigliceridelor microsomale sunt disponibili clinic pentru tratament la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă și sunt asociate cu

reduceri cu 17% până la 26% ale nivelurilor Lp(a) (vezi [Tabelul 8.1](#)).³² Din păcate, acestea sunt, de asemenea, asociate cu toxicități semnificative care pot limita utilizarea generalizată. Inhibitorii PCSK9 au fost recent aprobați pentru utilizare clinică și sunt asociați cu o reducere cu aproximativ 25% a nivelurilor de Lp(a).³² Studiile în curs de desfășurare vor determina dacă reducerile Lp(a) prin inhibarea PCSK9 sunt asociate cu beneficiul CV.

Dimensiunea și concentrația particulelor de lipoproteine

Fiecare dintre clasele de lipoproteine (LDL, VLDL, IDL, HDL) este compusă din subclase de dimensiuni diferite. Pe lângă măsurarea conținutului total de colesterol al acestor particule, tehnicile avansate pot măsura și dimensiunea și concentrația totală a fiecărei clase de lipoproteine. Cele mai comune metode includ ultracentrifugarea rapidă cu gradient de densitate, spectroscopie RMN, electroforeza pe gel și mobilitatea ionilor. Cu toate acestea, acordul între metode variază, ceea ce face comparațiile directe dificile.³⁵⁻³⁷

Subclasele bazate pe dimensiunea LDL și HDL au generat relații inconsistente cu BCV, în parte datorită ajustărilor variate pentru starea cardiometabolică.³⁸ Particulele mici de LDL sunt cele mai aterogene și multe studii, dar nu toate, au arătat asocieri cu risc crescut de ASCVD. Cu toate acestea, încorporarea numărului total de particule LDL atenuează această asocieri în unele studii și rămâne neclar dacă măsurarea LDL mici îmbunătățește predicția riscului dincolo de măsurătorile tradiționale ale lipidelor, inclusiv non-HDL-C. În mod similar, deși numărul total de particule LDL crescut a fost asociat cu un risc crescut de ASCVD în multe studii, predicția riscului oferită de numărul de particule LDL nu a fost superioară față de non-HDL-C sau apoB.³⁹ Într-o cohortă mare bazată pe populație (MESA), când numărul de particule LDL a fost discordant și mai mare decât LDL-C, doar numărul de particule LDL a prezis riscul ASCVD,⁴⁰ sugerând că un număr crescut de particule aterogene, independent de încărcarea de colesterol, conferă un risc crescut. Cu toate acestea, în această analiză, nu a existat o comparație directă cu non-HDL-C sau apoB, care reflectă, de asemenea, niveluri crescute de particule aterogene. În ceea ce privește subclasele de particule HDL, particulele mari HDL reflectă HDL matur capabil să transporte colesterolul circulant înapoi în ficat și au fost asociate cu un risc mai scăzut în mai multe studii. Cu toate acestea, particulele mari de HDL sunt foarte corelate cu nivelurile de HDL-C, iar asocierile cu ASCVD sunt atenuate atunci când se iau în considerare adipozitatea și rezistența la insulină.⁴¹⁻⁴³ În plus, HDL-C și dimensiunea HDL extrem de ridicate au fost asociate în mod paradoxal direct cu creșterea evenimentelor CV, sugerând particule HDL disfuncționale la extremele superioare ale concentrației și dimensiunii HDL-C.⁴¹⁻⁴³ În schimb, numărul total de particule HDL mai mare este corelat mai consistent cu riscul redus de ASCVD, chiar și cu ajustarea pentru HDL-C și la extreme, și elimină asocierea dintre HDL-C și evenimentele CV.⁴¹⁻⁴⁴ Cu toate acestea, rămâne neclar în această etapă dacă măsurarea - compoziției particulelor de lipoproteine se adaugă la evaluarea riscului ASCVD dincolo de lipidele tradiționale și factorii de risc.

NOVELE TESTE DE LIPIDE

Măsurarea conținutului de colesterol circulant, concentrația de particule și compoziția particulelor de LDL și HDL nu interoghează în mod direct procesele lipidice cele mai apropiate

legate de ateroscleroza arterială: afluxul de colesterol derivat din lipoproteinele oxidate care conțin apoB din circulație și efluxul de colesterol în lipoproteinele apoA-I în circulație. Au fost dezvoltate noi teste pentru a măsura aceste procese mai direct, iar studiile în curs testează relevanța clinică a acestor teste pentru predicția riscului și ca ținte ale terapiei.

Lipoproteine oxidate cu densitate joasă

Deși creșterea LDL circulantă duce la o absorbție crescută în peretele arterial, formele oxidate de LDL (ox-LDL) sunt cele care induc acumularea colesterolului în monocite/macrofage și formarea ulterioară a ateromului.⁴⁵ Ox-LDL promovează direct ateroscleroza prin formarea celulelor spumoase, disfuncția endotelială, migrarea și proliferarea celulelor musculare netede și activarea trombocitelor.⁴⁶

Cantități mici, dar semnificative de ox-LDL sunt măsurabile în sânge. Trei teste imunosorbente diferite legate de enzime care utilizează diverși anticorpi monoclonali murini au fost testate în studii de cercetare la om, dar niciuna nu este disponibilă comercial pentru uz clinic.⁴⁷ Aceste trei teste de anticorpi detectează epitopi diferiți pe ox-LDL și rezultatele nu pot fi comparate cu ușurință. Cel puțin una dintre aceste teste detectează fosfolipidele oxidate pe particulele apoB și se corelează puternic cu nivelurile circulante de Lp(a) ($r = 0,8$ până la $0,9$), limitând capacitatea de a determina asocieri cu ASCVD specifice ox-LDL. Nivelurile de Ox-LDL sunt mai mari la cei cu boală arterială coronariană și periferică existentă și cresc acut după infarctele miocardice și cerebrale, precum și după revascularizarea coronariană.⁴⁷ Cu toate acestea, nu s-a demonstrat în mod constant că nivelurile de ox-LDL se corelează cu povara aterosclerozei sau îmbunătățesc predicția riscului de evenimente incidente.⁴⁷ Rămâne de văzut dacă dezvoltarea unor teste mai standardizate pentru măsurarea ox-LDL poate duce la un test ox-LDL util din punct de vedere clinic.

Eflux de colesterol

Majoritatea testării lipidelor s-au concentrat pe afluxul de lipide circulante aterogene în pereții arteriali și pe progresia plăcilor aterosclerotice. HDL promovează efluxul de colesterol din peretele arterial în circulație, iar conținutul său de colesterol circulant (HDL-C) s-a presupus că reflectă acest proces antiaterosclerotic.⁴⁸ Nivelurile scăzute de HDL-C au fost asociate cu incidente ASCVD în mai multe studii; Cu toate acestea, HDL-C scăzut face parte din profilul sindromului metabolic și reflectă o rezistență crescută la insulină. Luarea în considerare a rezistenței la insulină prin măsuri de adipozitate, hipertrigliceridemie și hiperglicemie elimină sau slăbește semnificativ riscul CV asociat cu HDL-C scăzut.⁴⁹ În plus, mai multe studii randomizate controlate ale terapiilor care cresc HDL-C nu au reușit să îmbunătățească rezultatele, subliniind și mai mult limitările utilizării HDL-C ca unică țintă terapeutică.⁴⁹

Într-un efort de a măsura mai direct funcția HDL, testele de măsurare a efluxului de colesterol au fost dezvoltate și testate la oameni.⁵⁰ Conceptul implică cuantificarea cantității de colesterol marcat care se scurge din macrofagele standardizate în ser sau plasmă sărăcită de apoB, care conține în principal lipoproteine apoA-I (proteina principală asociată cu HDL) ([Fig. 8.7](#)).⁴⁸ Într-un studiu amplu, efluxul a fost invers asociat cu boala coronariană prevalentă în momentul angiografiei coronariene.⁵¹ Ulterior, mai multe cohorte mari au evidențiat asocieri consistente între efluxul inițial scăzut și riscul crescut de ASCVD incident și recurent ([Fig. 8.8](#)).^{44, 52, 53} Aceste asocieri sunt independente de concentrațiile de particule HDL-C și HDL,

cum ar fi

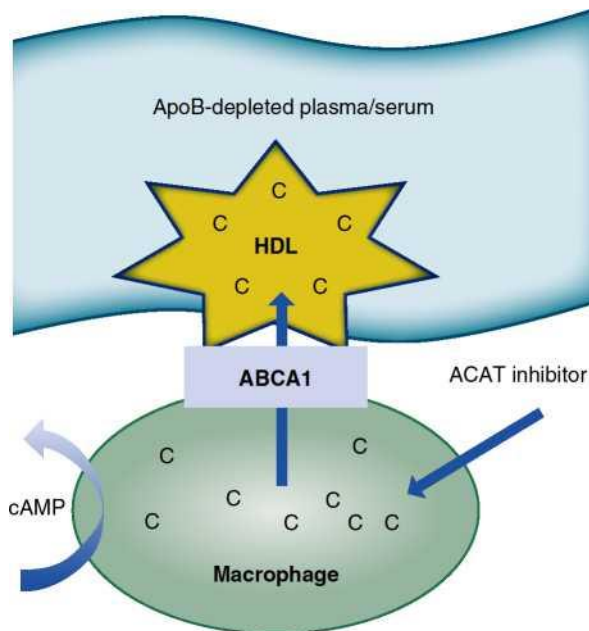
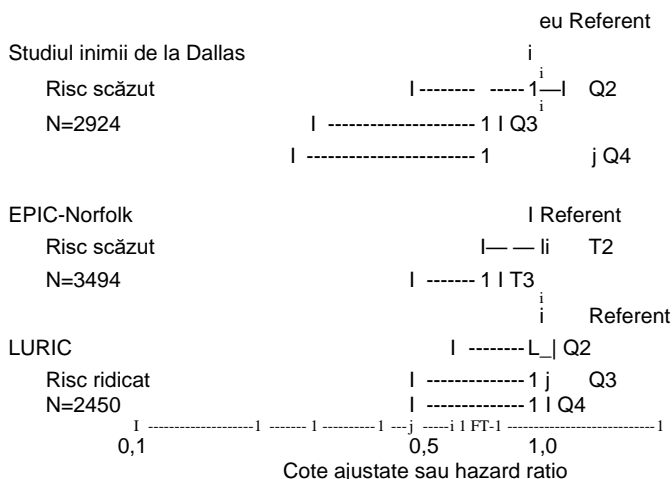


FIG. 8.7 Macrophage-specific cholesterol efflux. Macrophages are labeled with cholesterol and incubated with apolipoprotein B-depleted plasma or serum. The amount of labeled cholesterol (C) that moves from the cells to the acceptor as a fraction of the total labeled cholesterol in the cells is quantified as cholesterol efflux.



SMOCHIN. 8.8 Eflux de colesterol și evenimente cardiovasculare incidente. Riscuri sau cote ajustate cu mai multe variabile cu intervale de încredere de 95% afișate pentru niveluri în creștere ale efluxului de colesterol, cu cel mai scăzut grup ca referent. EPIC, Investigația Prospectivă Europeană a Cancerului; LURIC, studiu Ludwigshafen Risc și Sănătate Cardiovasculară; Q, quartila; T, tertil. ^{44, 52, 53}

precum și măsuri de rezistență la insulină și inflamație. În aceste studii, asocierea dintre HDL-C și evenimentele CV a fost atenuată atunci când se ține cont de eflux. Aceste teste rămân în dezvoltare deoarece sunt bazate pe celule și nu au fost standardizate cu intervale de referință. Cu toate acestea, un raport recent privind utilitatea de predicție aditivă a riscului a efluxului de colesterol dincolo de alți factori de risc emergente, cum ar fi calciul coronarian, antecedentele familiale și proteina C reactivă, sugerează că poate acest marker al funcției HDL poate fi util din punct de vedere clinic. ⁵⁴

ȚINTE LIPIDICE LA TRATAMENT

Statinele scad semnificativ riscul de ASCVD atât la populațiile de prevenire primară, cât și la cele secundare și sunt prima alegere în ceea ce privește terapia de modificare a lipidelor pentru reducerea riscului. ³⁻⁷ Țintele principale ale statinelor au fost LDL-C și non-HDL-C, deoarece reflectă cel mai bine reducerea riscului în studiile randomizate controlate cu statine. ⁵⁵ Unele ghiduri sugerează că un obiectiv opțional este de a viza

apoB atunci când obiectivele LDL-C și non-HDL-C au fost atinse, în special la cei cu diabet zaharat sau niveluri crescute de trigliceride. ^{1, 3, 19, 56} Comparatiile directe ale LDL-C și non-HDL-C ca ținte de tratament într-o meta-analiză la nivel individual care reunește opt studii cu statine de prevenție primară și secundară dezvăluie o reducere incrementală a riscului atunci când țintește direct non-HDL-C la < 130 mg/dL (3,3 mmol/L) față de țintirea LDL-C la < 102 mg/dL (102 mg). ⁵⁷ Comparativ cu cei care au atins atât ținta pentru LDL-C, cât și non-HDL-C, cei care nu au atins ținta non-HDL-C de < 130 mg/dL (3,3 mmol/L) au avut un risc crescut cu 20% până la 30%, indiferent de LDL-C atins. În această meta-analiză - modificarea indusă de statine în non-HDL-C a explicat 64% din beneficiul tratamentului - în comparație cu 54% explicată prin modificarea apoB și doar 50% explicată prin modificarea LDL-C. Aceste observații de superioritate clară a non-HDL-C față de LDL-C împreună cu ușurința și fără costuri adăugate de a calcula non-HDL-C fac o măsurare clară a non-HDL-C, țintă primară de lipide pentru terapia cu statine.

Alte măsuri tradiționale și avansate pentru lipoproteine nu s-au dovedit a fi mai bune decât non-HDL-C ca ținte de tratament pentru a reduce ASCVD. Trigliceridele crescute și HDL-C scăzut sunt componente ale sindromului metabolic și reflectă un risc crescut de aterosclerotic și cardiometabolic. ¹⁰ Cu toate acestea, farmacoterapiile care vizează aceste lipoproteine - atunci când sunt administrate în asociere cu terapia cu statine - nu s-a dovedit în mod constant să reducă ASCVD, în ciuda reducerilor semnificative ale trigliceridelor ⁵⁸ sau creșterii ale HDL-C. ⁵⁹ Trigliceridele ridicate și HDL-C scăzut se traduc prin creșterea lipoproteinelor bogate în trigliceride; prin urmare, non-HDL-C poate fi utilizat pentru a urmări eficacitatea măsurilor de stil de viață pentru a îmbunătăți acest profil. În mod similar, deoarece nivelurile anormale ale celor mai multe teste de lipoproteine avansate reflectă de obicei rezistența crescută la insulină, non-HDL-C este un surogat adecvat, fără cheltuieli suplimentare pentru a urma măsurile stilului de viață pentru a îmbunătăți starea de rezistență la insulină. În cele din urmă, nu există suficiente dovezi actuale care să susțină scăderea Lp(a) ca țintă de tratament. ³² În studiul Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceridele ridicate și impactul asupra rezultatelor globale de sănătate (AIM-HIGH), reducerea nivelurilor de Lp(a) cu niacină cu eliberare prelungită nu a fost asociată cu rezultate îmbunătățite. ⁶⁰ În rezumat, majoritatea măsurătorilor de lipide, fie că sunt tradiționale sau avansate, pot oferi o estimare îmbunătățită a riscului inițial, dar niciuna nu este considerată a fi mai bună decât non-HDL-C ca țintă de tratament pentru statine sau orice altă terapie de modificare a lipidelor pentru a reduce riscul de ASCVD.

Ținte de tratament versus statine cu doză fixă Ghidurile privind colesterolul din 2013 ale Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) recomandă statine cu doză fixă de potență mare sau medie pentru persoanele cu risc ridicat sau mediu și sugerează abandonarea țintelor de tratament cu lipide. ⁷ Ghidurile privind lipidele grupului de tratament anterior pentru adulți ⁶ și alte ghiduri actuale continuă să sublinieze obiectivele tratamentului cu lipide, cu statine ca terapii de primă linie. ^{3, 19, 56} Divergența ghidurilor ACC/AHA este parțial legată de o dezbatere în curs privind dacă dovezile din studiile controlate randomizate sau observațiile din studiile epidemiologice ar trebui să dicteze strategiile de management. Marea majoritate a studiilor controlate randomizate

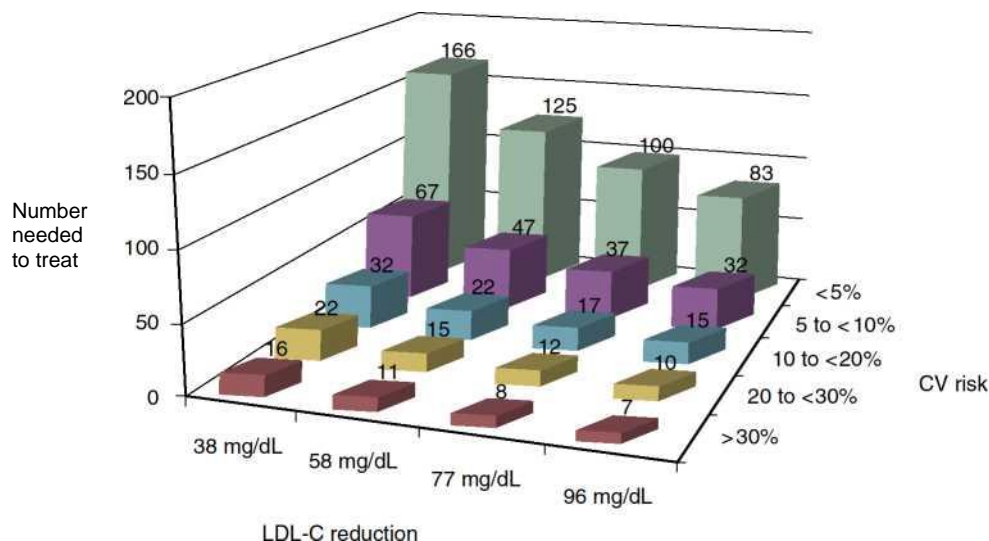


FIG. 8.9 Number needed to treat with statins by low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reduction and cardiovascular risk. (Data extrapolated from Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9841):581-590.)

au testat statine cu doză fixă și au arătat reduceri ale evenimentelor ASCVD în comparație cu placebo sau cu statine cu potență mare față de medie.⁴ Tratamentul la un LDL-C-țintă sau non-HDL-C ca strategie nu a fost testat pentru a ieși greu într-un studiu amplu. Aceasta formează baza recomandărilor ACC/AHA din 2013, care au subliniat dovezile din studiile randomizate controlate, parțial pentru a evidenția beneficiul inițierii și menținerii statinelor cu potență ridicată la persoanele cu risc ridicat, indiferent de nivelurile de LDL-C inițiale sau în curs de tratament. La momentul orientărilor ACC/AHA din 2013, nicio terapie fără statine nu s-a dovedit să reducă riscul de ASCVD în plus față de statine, întărind și mai mult poziția de a utiliza doar statine în doză fixă.

Cu toate acestea, studiile randomizate cu statine și studiile de miologie a epidemiei genetice dezvăluie o relație log-liniară consistentă între nivelurile de LDL-C inițial și în timpul tratamentului și riscul de ASCVD fără un nivel aparent.⁵⁻⁶¹ În timp ce a existat puține dezbateri dacă persoana cu risc ridicat care obține o reducere cu 50% a LDL-C la 60 mg/dL (1,6 mmol/L) cu statine de mare potență a obținut o reducere eficientă a riscului, continuă să existe o dezbatere cu privire la faptul dacă o persoană cu niveluri inițiale mai scăzute de LDL-C mai aproape de obiectivele recomandate de 70 până la 100 mg/l (2,100 mg/l) va beneficia de la statine cu potență mare versus medie. Meta-analizele tuturor studiilor randomizate sugerează că statinele în doze fixe, așa cum au fost atribuite în studii, au ca rezultat reduceri consistente ale riscului pe spectrul inițial al nivelurilor de LDL-C, chiar și până la 50 mg/dL (1,3 mmol/L).⁶¹ Mai rar în epoca actuală, unii indivizi au niveluri inițiale de LDL-C peste 160 mg/dL (4,1 mmol/L), iar tratamentul cu statine de mare potență le poate duce LDL-C la 80 până la 90 mg/dL (2,0 până la 2,3 mmol/L), iar atunci întrebarea devine dacă ar exista un beneficiu mai mare de scădere a LDL-C.

Un concept esențial în jurul acestor dezbateri este numărul necesar de tratat (NNT) pentru a preveni un eveniment. Spre deosebire de reducerea riscului relativ, care este remarcabil de consistentă pentru statine pe tot spectrul de risc inițial și niveluri de lipide,⁴ NNT se bazează pe reducerea riscului absolut, care variază în funcție de riscul inițial și de amploarea scăderii lipidelor atinse. De exemplu, extrapolarea datelor publicate din meta-analiză realizată de Colaborarea Trialistilor pentru Tratamentul Colesterolului (CTT),⁶¹ NNT este semnificativ mai mare la cei cu risc mai mic comparativ cu risc mai mare (< 10% vs > 10%) (Fig. 8.9). În plus, în grupul cu risc scăzut, NNT

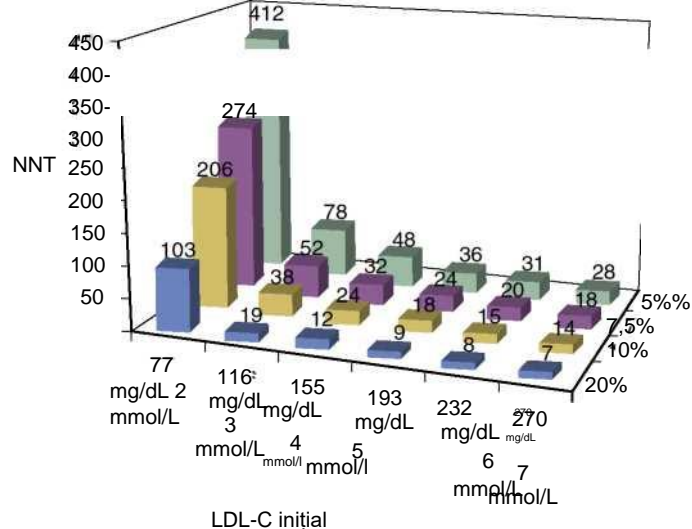
ridicat este semnificativ scăzut (îmbunătățit) cu reduceri mai mari ale LDL-C. O analiză separată publicată a acelorași date sugerează un model similar: NNT este cel mai mare la cei cu risc scăzut și niveluri inițiale scăzute de LDL-C/non-HDL-C.⁶² În această analiză, statina cu doză fixă (față de ținta de tratament) a dus la un NNT mai favorabil la cei cu niveluri LDL-C sub ~ 100 mg/dL (2,6 mmol/L). În schimb, o țintă LDL < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) (față de statină cu doză fixă) a dus la un NNT mai scăzut la cei cu niveluri LDL-C > 160 mg/dL (4,1 mmol/L) (Fig. 8.10).

Câteva alte puncte referitoare la testarea lipidelor în rândul pacienților care primesc deja terapie de modificare a lipidelor merită comentarii. Studiul Improved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) din 2015 a fost primul studiu clinic randomizat controlat care a arătat că un medicament non-statin, ezetimibul, în plus față de statină, a redus riscul de evenimente majore ASCVD prespecificate în comparație cu terapia cu statine în monoterapie.⁶³ În această cohortă cu risc ridicat de pacienți cu sindrom coronarian acut, LDL-C a fost atins de 54 mg/dl (1,4 mmol/l) în grupul simvastatină+ezetimib față de 70 mg/dl (1,8 mmol/l) în grupul cu monoterapie cu simvastatină, rezultând o reducere absolută de 2% a obiectivului combinat primar (7,4% vs 32%, 7% vs 32). $p = 0,016$). A existat, de asemenea, o reducere absolută de 2% a obiectivelor dure ale infarctului miocardic (IM) non fatal și fatal sau accidentului vascular cerebral (20,4% vs 22,2%, hazard ratio 0,90, 95% CI 0,84-0,96, $p = 0,003$). Reducerea evenimentelor cu ezetimib+statina s-a corelat cu o scădere suplimentară a LDL-C cu 24%. Mai mult, constatările sunt în concordanță cu relația log-liniară dintre LDL-C și ASCVD din studiile anterioare cu statine și ridică posibilitatea ca LDL-C atins să fie încă util ca țintă terapeutică.

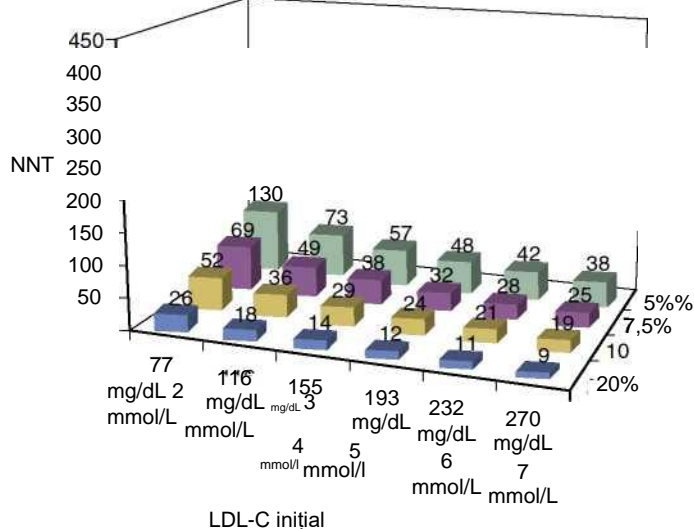
Inhibitorii PCSK9, de asemenea, scad semnificativ LDL-C pe lângă terapia cu statine (vezi Tabelul 8.1).^{64,65} Dacă se confirmă că această nouă clasă de medicamente lipidice reduce evenimentele CV, după cum sugerează datele preliminare,^{64,65} argumentul pentru țintirea celui mai scăzut LDL-C/non-HDL-C va deveni mai puternic. În cele din urmă, testarea lipidelor la terapie poate evidenția creșterea noi sau continue ale non-HDL-C, indicând lipsa de aderență la terapia medicamentoasă și recomandările privind stilul de viață și/sau dezvoltarea de noi tulburări, cum ar fi diabetul, hipotiroidismul sau sindromul nefrotic.



Țintă: LDL <70 mg/dL (1,8 mmol/L)



Fixed-dose: atorvastatin 20 mg



SMOCHIN. 8.10 Numărul necesar pentru a trata (NNT) cu statine în funcție de valoarea inițială a lipoproteinelor-colesterol cu densitate scăzută (LDL-C) și a riscului cardiovascular. (A) NNT bazat pe LDL țintă < 70 mg/dL (1,8 mmol/L). (B) NNT pe bază de atorvastatină în doză fixă, 20 mg. (Date extrapolate din tabelele 1 și 4 în Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Colesterolul, nu doar riscul cardiovascular, este important pentru a decide cine ar trebui să primească tratament cu statine. Eur Heart J. 2015;36(43):2975-2983.)

REZUMAT ȘI RECOMANDĂRI GHID

Conceptul că lipidele anormale contribuie în mod semnificativ la riscul de ASCVD a fost ferm în vigoare încă din anii 1950. Colesterolul total și HDL-C scăzut sunt codurile buzelor standard utilizate în algoritmi de predicție a riscului pentru a determina nevoia de statine și alte măsuri de reducere a riscului. Țintele lipidice s-au concentrat pe praguri specifice de LDL-C și non-HDL-C, dar NNT pentru a preveni un eveniment variază în funcție de riscul inițial, nivelurile inițiale ale lipidelor și gradul de scădere a lipidelor. În ceea ce privește țintele lipidice, non-HDL-C este superior LDL-C în prezicerea riscului rezidual și nu necesită stare de repaus alimentar. Multe măsuri avansate de lipoproteine îmbunătățesc progresiv predicția riscului, dar reflectă în mod obișnuit stări rezistente la insulină, nu sunt ținte actuale ale terapiei și nu au performanțe suficiente de mai bune decât non-HDL-C la populațiile largi. Studiile controlate aleatoriu ale statinelor sugerează că țările care persoanele cu risc ridicat beneficiază de statine cu potență ridicată, indiferent de nivelurile inițiale sau în curs de tratament LDL-C/non-HDL-C. Rezultatele studiului IMPROVE-IT⁶³ și rezultatele preliminare din studiile cu mai mulți inhibitori PCSK9⁶⁴⁻⁶⁵ sugerează un rol de scădere suplimentară a LDL-C/non-HDL-C în plus față de terapia cu statine.

Referințe

- Panelul de experți în dislipidemie ai Societății Internaționale de Ateroscleroză Membrii grupului: Document de poziție al Societății Internaționale de Ateroscleroză: recomandări globale pentru gestionarea raportului complet al dislipidemiei. *J Clin Lipidol* 8(1):29-60, 2014.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimarea concentrației colesterolului lipoprotein de densitate joasă în plasmă, fără utilizarea ultracentrifugei preparative. *Clin Chem* 18(6):499-502, 1972.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). *Eur Heart J* 33(13):1635-1701, 2012.
- Colesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L și colab.: Eficacitatea și siguranța scăderii mai intense a colesterolului LDL: o meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate. *Lancet* 376(9753):1670-1681, 2010.
- Ference BA, Majeed F, Penumetcha R și colab.: Efectul alocării aleatoare în mod natural pentru a scădea colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă asupra riscului de boală coronariană mediată de polimorfisme în NPC1L1, HMGCR sau ambele. Un studiu de randomizare mendeliană factorială 2 x 2. *J Am Coll Cardiol* 65(15):1552-1561, 2015.
- Grupul de experți pentru Programul Național de Educație pentru Colesterol (NCEP) pentru detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți. Al treilea raport al Grupului de experți al Programului național de educație pentru colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului în sânge la adulți (Comisul de tratament pentru adulți III) raport final. *Circulation* 106(25):3143-3421, 2002.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 ACC/AHA ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129(25 Suppl 2, S1-S145).

- Asociația Europeană pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară, Reiner Z, Catapano AL, și colab.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 318,(91-140):
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Patru studii americane prospective. *Circulation* 79(1):8-15, 1989.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR și colab.: Diagnostic și management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112(17):2735-2752, 2005.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ și colab.: Natura poligenică a hipertrigliceridemie: implicații pentru definiție, diagnostic și management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(8):655-666, 2014.
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, și colab.: Colesterolul rămas ca factor de risc cauzal pentru boala cardiacă ischemică. *J Am Coll Cardiol* 61(4):427-436, 2013.
- Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS și colab.: Trigliceride fără repaus genetic crescute și colesterol remanent calculat ca factori de risc cauzali pentru infarctul miocardic. *Eur Heart J* 34(24):1826-1833, 2013.
- Do R, Willer CJ, Schmidt EM și colab.: Variante comune asociate cu trigliceridele plasmatice și riscul de boală coronariană. *Nat Genet* 45(11):1345-1352, 2013.
- Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG și colab.: Mutații cu pierdere a funcției în APOC3 și risc de boală vasculară ischemică. *N Engl J Med* 371(1):32-41, 2014.
- Brinton EA: Managementul hipertrigliceridemie pentru prevenirea bolii cardiovasculare aterosclerotice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 45(1):185-204, 2016.
- Liu J, Zeng FF, Liu Z și colab.: Efectele trigliceridelor din sânge asupra mortalității cardiovasculare și de toate cauzele: o revizuire sistematică și meta-analiză a 61 de studii prospective. *Lipids Health Dis* 12:159, 2013.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, și colab.: Trigliceride non-fasting și risc de infarct miocardic, boala cardiacă ischemică și deces la bărbați și femei. *JAMA* 298(3):299-308, 2007.
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC și colab.: Recomandări ale Asociației Naționale de Lipide pentru managementul centrat pe pacient al dislipidemiei: partea 1 — rezumat executiv. *J Clin Lipidol* 8(5):473-488, 2014.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, și colab.: Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul FIELD): studiu controlat randomizat. *Lancet* 366:1849-1861, 2005.
- Grupul de studii ACCORD și colab.: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2. *N Engl J Med* 362:1563-1574, 2010.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G și colab.: Efectele tratamentului cu fenofibrat asupra riscului de boli cardiovasculare la 9.795 de persoane cu diabet de tip 2 și diferite componente ale sindromului metabolic: studii Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD). *Diabetes Care* 32:493-498, 2009.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins și colab.: Diabet, insulină plasmatică și boli cardiovasculare: analiză de subgrup de la Departamentul Afacerilor Veteranilor, studiul de intervenție cu lipoproteine de înaltă densitate (VA-HIT). *Arch Intern Med* 162:2597-2604, 2002.
- Jun M, Foote C, Lv J și colab.: Efectele terapiei asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet* 375(9729):1875-1884, 2010.
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E și colab.: Asocierea între suplimentarea cu acizi grași omega-3 și riscul de evenimente majore ale bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. *JAMA* 308(10):1024-1033, 2012.
- Robinson JG, Wang S, Smith BJ și colab.: Meta-analiză a relației dintre reducerea colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate și riscul de boală coronariană. *J Am Coll Cardiol* 53(4):316-322, 2009.
- Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, și colab.: Comparatii ale nivelurilor de apolipoproteină B estimate prin imunotest, rezonanță magnetică nucleară, profil auto vertical și colesterol de lipoprotein de înaltă densitate la subiecții cu hipertrigliceridemie (SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 108:146, 420-146.
- Silva RA, Huang R, Morris J, și colab.: Structure of apolipoprotein AI in spherical high density lipoproteins of different sizes. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(34):12176-12181, 2008.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P și colab.: Markerii legați de lipide și predicția bolilor cardiovasculare. *JAMA* 307(23):2499-2506, 2012.

26. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al.: Major lipids, apolipo - proteins, and risk of vascular disease, *JAMA* 302(18):1993-2000, 2009.
27. Marcovina SM, Albers JJ: Lipoprotein (a) measurements for clinical application, *J Lipid Res* 57(4):526-537, 2016.
28. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L: Lipoprotein(a): impact by ethnicity, environment and medical conditions, *J Lipid Res*, 2015. Dec 4. pii: jlr.R051904.
29. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K și colab.: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status, *Eur Heart J* 31(23):2844-2853, 2010.
30. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R și colab.: Lipoproteina (a) crescută genetic și risc crescut de infarct miocardic, *JAMA* 301(22):2331-2339, 2009.
31. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC și colab.: Variante genetice asociate cu nivelul de lipoproteine Lp(a) și boala coronariană, *N Engl J Med* 361(26):2518-2528, 2009.
32. van Capelleveen JC, van der Valk FM, Stroes ES: Current therapies for lowering lipoprotein(a), *J Lipid Res*, 2015. Dec 4. pii: jlr.R053066.
33. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T și colab.: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine, *N Engl J Med* 365(24):2255-2267, 2011.
34. Group HTC, Landray MJ, Haynes R și colab.: Efectele niacinei cu eliberare prelungită cu laropirant la pacienții cu risc ridicat, *N Engl J Med* 371(3):203-212, 2014.
35. Chung M, Lichtenstein AH, Ip S și colab.: Comparabilitatea metodelor pentru determinarea subfracțiilor LDL : o revizuire sistematică, *Atherosclerosis* 205(2):342-348, 2009.
36. Williams PT, Zhao XQ, Marcovina SM și colab.: Comparatie a patru metode de analiză a subfracțiilor particularelor de lipoproteină pentru asocierea lor cu progresia angiografică a bolii coronariene, *Atherosclerosis* 233(2):713-720, 2014.
37. Sninsky JJ, Rowland CM, Baca AM, et al.: Classification of LDL phenotypes by 4 methods of determining lipoprotein particle size, *J Invest Med* 61(6):942-949, 2013.
38. Krauss RM: Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk, *Curr Opin Lipidol* 21(4):305-311, 2010.
39. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al.: 2010 ACCF/AHA ghid pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 56(25):e50-e103, 2010.
40. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I și colab.: Implicații clinice ale discordanței dintre colesterolul lipoproteinelor cu densitate scăzută și numărul de particule, *J Clin Lipidol* 5(2):105-113, 2011.
41. Parish S, Offer A, Clarke R și colab.: Lipide și lipoproteine și riscul diferitelor evenimente vasculare în Studiul MRC/BHF Heart Protection, *Circulation* 125(20):2469-2478, 2012.
42. Mackey RH, Greenland P, Goff Jr DC, și colab.: Colesterolul de lipoproteine de înaltă densitate și concentrațiile de particule, ateroscleroza carotidiană și evenimentele coronariene: MESA (Studiu multietnic al aterosclerozei), *J Am Coll Cardiol* 60(6):508-516, 2012.
43. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, et al.: High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein AI: signification for cardiovascular risk: The IDEAL and EPIC-Norfolk Studies, *J Am Coll Cardiol* 51(6):634-608, 634-604.
44. Rohatgi A, Khera A, Berry JD și colab.: Capacitatea de eflux al colesterolului HDL și evenimentele cardiovasculare incidente, *N Engl J Med* 371(25):2383-2393, 2014.
45. Yoshida H, Kisugi R: Mecanisme de oxidare a LDL, *Clin Chim Acta* 411(23-24):1875-1882, 2010.
46. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL: LOX-1, OxLDL și ateroscleroza, *Mediators Inflamm* 2013:152786, 2013.
47. Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J și colab.: Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases, *Crit Rev Clin Lab Sci* 52(2):70-85, 2015.
48. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL și colab.: Rolul transportului invers al colesterolului la animale și la oameni și relația cu ateroscleroza, *J Lipid Res* 50 (Suppl): S189-S194, 2009.
49. Rader DJ, Hovingh GK: HDL and cardiovascular disease, *Lancet* 384(9943):618-625, 2014.
50. Rohatgi A: Măsurarea funcției lipoproteinelor de înaltă densitate în studiile umane: focus pe - capacitatea de eflux de colesterol, *Prog Cardiovasc Dis* 58(1):32-40, 2015.
51. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al.: Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis, *N Engl J Med* 364(2):127-135, 2011.
52. Ritsch A, Schramagl H, Marz W: Capacitatea de eflux al colesterolului HDL și evenimentele cardiovasculare, *N Engl J Med* 372(19):1870-1871, 2015.
53. Saleheen D, Scott R, Javad S și colab.: Asocierea capacității de eflux de colesterol HDL cu evenimentele incidente de boală coronariană: un studiu prospectiv caz-control, *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(7):507-513, 2015.
54. Mody P, Joshi PH, Khera A și colab.: Capacitatea de eflux al colesterolului și predicția riscului cardiovascular dincolo de calciul coronarian, istoricul familial și proteina C-reactivă, *J Am Coll Cardiol* 67(21):2480-2487, 2016.
55. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, și colab.: Asocierea între modificarea colesterolului lipoprotein de înaltă densitate și morbiditatea și mortalitatea bolilor cardiovasculare: revizuire sistematică și analiză meta-regresie, *BMJ* 338:b92, 2009.
56. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al.: Actualizarea din 2012 a ghidurilor Societății Canade de Cardiovasculare pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiei pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la adult, *Can J Cardiol* 29(2):151-167, 2013.
57. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S și colab.: Asocierea nivelurilor de colesterol LDL, colesterol non-HDL și apolipoproteină B cu risc de evenimente cardiovasculare în rândul pacienților tratați cu statine: o meta-analiză, *JAMA* 307(12):1302-1309, 2012.
58. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC și colab.: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362(17):1563-1574, 2010.
59. Mani P, Rohatgi A: Terapia cu niacină, colesterolul HDL și bolile cardiovasculare: ipoteza HDL este defunctă? *Curr Atheroscler Rep* 17(8):521, 2015.
60. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD și colab.: Relația dintre apolipoproteinele A-1 și B și lipoproteina (a) cu rezultatele cardiovasculare: studiul AIM-HIGH (Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL/trigliceride ridicate și impactul asupra rezultatelor sănătății globale), *J Am- (175)* 2013.
61. Colaboratori CTT (Cholesterol Treatment Trialists), Mihaylova B, Emberson J și colab.: Efectele scăderii colesterolului LDL cu terapia cu statine la persoanele cu risc scăzut de boală vasculară: metaanaliza datelor individuale din 27 de studii randomizate, *Lancet* 380(9841):581-590, 2012.
62. Soran H, Schofield JD, Durrington PN: Colesterolul, nu doar riscul cardiovascular, este important pentru a decide cine ar trebui să primească tratament cu statine, *Eur Heart J* 36(43):2975-2983, 2015.
63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colab.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după - sindroame coronare acute, *N Engl J Med* 372(25):2387-2397, 2015.
64. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD și colab.: Eficacitatea și siguranța evolucumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 372(16):1500-1509, 2015.
65. Robinson JG, Farnier M, Krempf M și colab.: Eficacitatea și siguranța alirocumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 372(16):1489-1499, 2015.

Biomarkeri standard și noi

Stefan Blankenberg și Tanja Zeller

INTRODUCERE, 98

BIOMARKERI MIOCARDICI
RÂNIRE, 99

Troponină cardiacă, 99

BIOMARKERI AI FUNCȚIEI VASCULARE
ȘI A ACTIVITĂȚII NEUROHUMORALE, 100

Peptidă natriuretică de tip B, 100

Peptidă natriuretică atrială, 102

Adrenomedulină, 102

Factorul de diferențiere a creșterii-15, 103

BIOMARKERI AI FUNCȚIEI RENALE, 103

Rata de filtrare glomerulară estimată,
103

Cistatina C, 103

BIOMARKERI LIPIDICI, 104

Recomandări pentru măsurarea profilului
lipidic 104

BIOMARKERI INFLAMATORI, 105

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate,
105

Interleukina-6, 106

Strategii cu markeri multipli, 106

ROMAN, BIOMARKERI BAZATE PE
OMICĂ, 106

Biomarkeri genomici, 107

Biomarkeri transcriptomici, 107

Biomarkeri metabolomici, 110

Alții: Biomarkeri proteomici și lipidomici
110

CONCLUZII, 110

REFERINȚE, 111

INTRODUCERE

Există mai multe instrumente de diagnosticare pentru a evalua clinic prevalența și severitatea bolii coronariene și pentru a spori capacitatea de a identifica pacientul „vulnerabil” cu risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare. În plus, evaluarea biomarkerilor este o opțiune pentru a îmbunătăți diagnosticul bolii, pentru a identifica mai bine persoanele cu risc ridicat, pentru a îmbunătăți prognosticul și pentru a optimiza selecția și răspunsul la tratamentul bolii arteriale cronice. Puterea majoră a evaluării biomarkerilor în boala coronariană cronică (CAD) constituie prognosticul îmbunătățit și monitorizarea bolii.

Termenul de biomarker (adică, marker biologic) a fost introdus cu aproximativ 30 de ani în urmă, indicând un parametru biologic măsurabil și cuantificabil (de exemplu, concentrația specifică a enzimei, concentrația specifică de hormon, distribuția specifică a fenotipului genei într-o populație, prezența substanțelor biologice) care servesc ca indici pentru - evaluările legate de sănătate și fiziologie, cum ar fi expunerea la boli și boli psihice, boli psihice, boli psihice, boli, boli psihice, procesele metabolice, abuzul de substanțe, sarcina, dezvoltarea liniei celulare, studii epidemiologice etc.^{17 18}

Acest termen a fost dezvoltat în continuare și definiția - standardizată ca

„o caracteristică care este măsurată și evaluată în mod obiectiv ca un indicator al proceselor biologice normale, al proceselor patologice sau al răspunsurilor farmacologice la o intervenție terapeutică.”^{19 20 21 22 23 24}

Un biomarker poate fi determinat ca o probă bio (sânge, urinară sau țesut); poate fi o înregistrare precum tensiunea

arterială, electrocardiogramă (ECG), test de stres sau Holter; sau poate constitui un test imagistic (ecocardiogramă, imagistică prin rezonanță magnetică [IRM] sau tomografie computerizată [CT]). Acest capitol se concentrează pe impactul biomarkerilor transmiși prin sânge în CAD cronică.

Există câteva considerații practice principale pentru utilizarea biomarkerilor transmiși prin sânge în CAD stabilă ([Caseta 9.1](#)). În primul rând, biomarkerii ar putea ajuta la identificarea prevalenței unei boli pe lângă evaluarea clinică, ECG, testul de stres și testele imagistice, cum ar fi ecocardiografia sau scanarea CT. Cu toate acestea, acuratețea diagnosticului a biomarkerilor transmiși prin sânge în identificarea sau validarea CAD cronică este destul de slabă. În al doilea rând, biomarkerii pot ajuta la îmbunătățirea prognosticului la indivizii bolnavi, deoarece unii biomarkeri sunt strâns legați de evenimentele cardiovasculare viitoare. În al treilea rând, biomarkerii pot sprijini selecția tratamentului la pacienții cu CAD. În al patrulea rând, biomarkerii ar putea servi ca indicatori pentru progresia bolii și, în cele din urmă, biomarkerii ar putea fi utilizați pentru a monitoriza succesul tratamentului, deși utilizarea biomarkerilor pentru monitorizarea progresiei bolii și a succesului tratamentului nu a fost dovedită cu succes până acum.

Apariția noilor tehnologii moleculare, cum ar fi secvențierea genelor sau determinarea fiabilă a ARN-urilor necodante permite identificarea de noi biomarkeri legați de o boală. Acești biomarkeri noi, care nu au intrat până acum în rutina clinică, ar putea avea potențialul pentru o aplicare mai precisă legată de boală.

Așteptarea generală a unui biomarker pentru boala cardiovasculară cronică (CVD) este de a spori capacitatea medicului de a gestiona în mod optim pacientul ([Fig. 9.1](#)). De exemplu, la

CASETA 9.1 Criteriile biomarkerului: Ce face ca un biomarker să fie util?

18 Oferă informații suplimentare la parametrii clinici deja stabiliți

19 Parametru biologic măsurabil și cuantificabil în mod obiectiv

20 Măsurabil într-un mod precis și standardizat, cu variabilitate intra-individuală scăzută

21 Indicator al evaluărilor legate de sănătate și fiziologie

22 Testat în studii prospective pentru a-și valida eficacitatea prognostică și diagnostică

23 În stare să

- identificarea persoanelor cu risc ridicat
- identificarea prevalenței bolii pe lângă evaluarea clinică
- îmbunătățește prognosticul la persoanele sănătoase și bolnave
- să furnizeze informații care ar putea duce la o schimbare a strategiilor terapeutice și să susțină selecția tratamentului
- monitorizarea succesului tratamentului
- asistați clinicianul pentru gestionarea optimă a pacientului
- evaluarea răspunsului la terapie

24 Ușor accesibil, măsurabil, rentabil

o persoană cu durere toracică cronică sau atipică, este de așteptat ca un biomarker să faciliteze identificarea pacienților cu durere toracică de etiologie ischemică care duce la clinice.

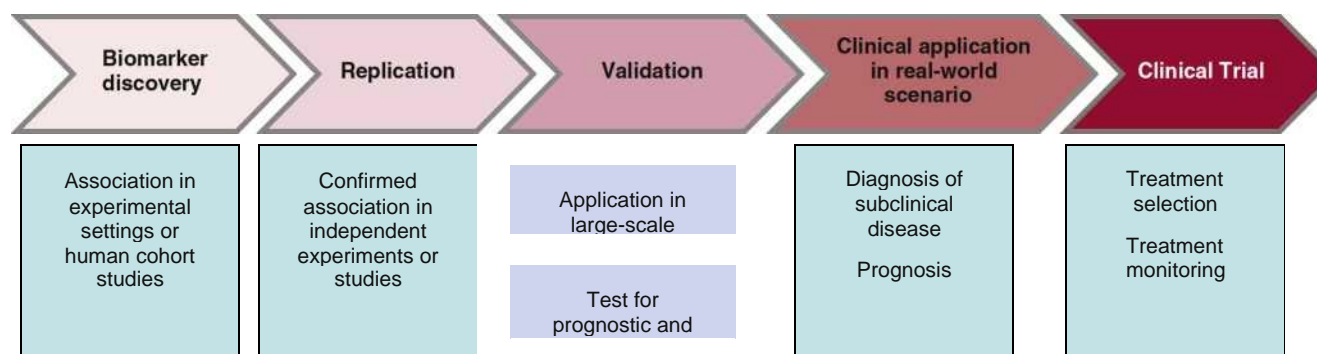


FIG. 9.1 Workflow and qualification of establishing a biomarker for chronic coronary artery disease.

simptom de angină pectorală. La un pacient cu CAD, un biomarker poate evalua probabilitatea unui eveniment viitor și răspunsul la terapie.

Valoarea clinică a unui biomarker este legată de acuratețea acestuia, de determinarea sa standardizată, inclusiv de reproductibilitate, de accesibilitatea sa și de interpretarea directă a rezultatelor biomarkerului pentru clinicieni. Interpretarea ar trebui să includă predicție consecventă în mai multe studii și capacitatea de a îmbunătăți managementul pacientului. Modificările nivelurilor biomarkerilor ar trebui să conducă la consecințe relevante clinic (vezi Fig. 9.1).

Până în prezent, evaluarea riscului cardiovascular s-a bazat în principal pe factori de risc clasici. Cu toate acestea, în special la persoanele bolnave, factorii de risc clasici nu explică pe deplin riscul de evenimente repetate. Majoritatea acestor factori sunt modificabili și este posibil ca intervenția să reducă riscul de BCV. Pentru a îmbunătăți estimarea riscului dincolo de ceea ce este posibil cu factorii de risc clasici, mulți biomarkeri au fost acum legați de riscul cardiovascular în prevenția secundară. Se pare că biomarkerii inflamației, cum ar fi proteina C reactivă (CRP), biomarkerii hemodinamicii, cum ar fi tidele natriuretice de tip B (BNP) și fragmentul N-terminal al prohormonului său, NT-proBNP și, cel mai recent, markerii care reflectă micronecroza cardiacă, cum ar fi troponinele cardiace măsurate cu o sensibilitate ridicată, au îmbunătățit în mod constant testele de risc la intervenții de înaltă sensibilitate și au îmbunătățit în mod constant testele de risc.

S-au postulat diferiți biomarkeri pentru a îmbunătăți predicția riscului și îngrijirea pacientului la pacienții stabili cu CAD. Doar câțiva biomarkeri au fost supuși unei evaluări riguroase în ceea ce privește dacă adaugă sau nu informații prognostice dincolo de cele care sunt deja obținute prin metode clinice mai simple și factori de risc clasici (vezi Fig. 9.1). Acești biomarkeri studiați pe larg sunt troponina cardiacă I sau T, CRP și BNP. În plus, mai multe studii au testat interacțiunea lor cu diferite strategii terapeutice.

În general, biomarkerii care sunt discutați în prezent pentru a sprijini managementul în CAD cronică reflectă diferite procese patofiziologice, cum ar fi micronecroza cardiacă și hemodinamica, precum și procese mai generale, cum ar fi inflamația, funcția vasculară, funcția renală și tulburările lipidice.

Acest capitol oferă o privire de ansamblu asupra biomarkerilor stabili și noi în CAD cronică și descrie baza moleculară a descoperirii și selecției biomarkerilor și -considerentele practice care sunt o condiție prealabilă pentru utilizarea lor clinică.

Troponină cardiacă

Leziunea miocardică apare atunci când există o întrerupere a integrității normale a membranei miocitelor cardiace. Acest lucru are ca rezultat eliberarea de componente intracelulare în spațiul extracelular, inclusiv niveluri detectabile ale unei varietăți de proteine citosolice și structurale biologic active, cum ar fi troponinele cardiace. Leziunea miocardică a fost în mod tradițional considerată a fi un proces ireversibil (moartea celulară), care apare în principal în timpul unei afecțiuni cardiace patologice acute, cum ar fi un eveniment ischemic coronarian acut sau miocardită acută.³ Apariția unor metode mai sensibile permite determinarea troponinei în condiții cardiace sănătoase aparent stabile.

Troponinele cardiace I și T sunt proteine reglatoare care controlează interacțiunea mediată de calciu a actinei și a miosinului în timpul contracției. Aceste proteine sunt produse ale unor gene specifice și, prin urmare, au potențialul de a fi unice pentru inimă. Studiile efectuate cu troponina cardiacă I nu au reușit să localizeze vreo troponină I în afara inimii în nicio etapă de dezvoltare neonatală. În schimb, troponina T cardiacă este exprimată într-o măsură minoră în mușchiul scheletic.⁴ Datele indică faptul că există cel puțin unii pacienți cu boală a mușchilor scheletici care au niveluri detectabile de troponine cardiace. Acest lucru implică faptul că leziunile mușchilor scheletici pot fi, la unii pacienți, sursa creșterilor de troponine detectate în sânge,⁵ chiar și în stare sănătoasă.

Teste pentru măsurarea troponinelor cardiace

Troponinele cardiace I și T sunt markeri specifici pentru leziunea miocardică. Cu toate acestea, există variații în sensibilitatea și specificitatea diferitelor teste imunologice. Acest lucru este legat de lipsa de standardizare, prezența troponinei I cardiace modificate și a troponinei T în „ser” sau „plasmă” și variații ale reactivităților încrucișate anti-corp la diferitele forme detectabile de troponină I care rezultă din degradarea lor. Deoarece fiecare test se bazează pe condiții specifice, nu se poate extrapola o valoare de la un test la altul. Testele mai vechi sunt mai puțin sensibile decât testele mai noi. Primele sunt denumite teste *convenționale* sau *sensibile*, iar cele din urmă sunt denumite teste *de înaltă sensibilitate*.^{6,7,8} Un criteriu pentru denumirea de sensibilitate ridicată a unui test este proporția de indivizi aparent sănătoși la care testul este capabil să detecteze troponina.⁹ Toți indivizii au cantități mici de niveluri măsurabile de troponină în sânge.¹⁰ Majoritatea testelor convenționale sau sensibile detectează nivelurile de troponina doar la foarte puțini indivizi normali, în timp ce unele teste de înaltă sensibilitate - detectează troponina la aproape 100% dintre indivizii normali.^{7,8,11-14} Atât performanța analitică a testului, cât și instrumentele, precum și diferențele dintre populațiile de referință contribuie

probabil la variabilitatea raportată între teste (aşa cum a fost revizuit de Jaffe³).

Testele extrem de sensibile au un potenţial extraordinar pentru practica clinică. În comparaţie cu testele de troponine sensibile, testele de troponine de înaltă sensibilitate sporesc acurateţea şi

viteza diagnosticului, îmbunătățesc rezultatul și sunt rentabile.¹⁵ Testele de înaltă sensibilitate care permit măsurarea nivelurilor foarte scăzute de troponină cardiacă la pacienții cu boală cardiacă stabilă sunt acum disponibile pentru utilizare clinică și de cercetare. Aceste niveluri scăzute de troponine nedetectabile anterior au arătat asocieri puternice cu incidente, adică viitorul infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral și deces, într-o varietate de populații de prevenire primară și secundară, inclusiv la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă sau CAD stabilă.¹⁶⁻¹⁸

Omland și colab. au arătat că niveluri circulante foarte scăzute ale troponinei T cardiace sunt detectabile la marea majoritate a pacienților cu BC stabilă și funcție ventriculară stângă păstrată. Multipli factori de risc convenționali au fost asociați cu niveluri mai mari de troponină T la această populație, iar nivelurile circulante foarte scăzute de troponină T au avut o relație gradată cu incidența decesului cardiovascular și a insuficienței cardiace (IC). Mai mult, autorii au prezentat perspective asupra nivelurilor mult sub limita de detectare a testelor anterioare și sub percentila 99 la donatorii de sânge aparent sănătoși. Chiar și în acest interval, nivelurile de troponine au fost puternic asociate cu incidența decesului cardiovascular și a IC; totuși, nivelurile nu au fost asociate în mod independent cu incidența IM.¹⁸

Când se aplică un test de troponină I de înaltă sensibilitate în aceeași populație de studiu, Omland și colab. au demonstrat că creșterile mici au fost asociate cu incidența decesului cardiovascular sau a IC la pacienții cu CAD stabilă și oferă informații de prognostic suplimentare pentru markerii de risc convenționali și biomarkerii cardiovasculari de prognostic, inclusiv troponina T. În mod interesant, corelația dintre nivelurile de troponina I și troponina T a fost de o putere moderată, sugerând că mecanismele de eliberare și/sau potențialele dezechilibrări ale troponinei pot diferi în raza cronică. În plus, troponina I, dar nu și troponina T, a fost asociată în mod semnificativ și independent atât cu IM acut anterior (IMA) cât și cu incidența IAM ulterioară. Creșterea cronică, de grad scăzut, a troponinei I și a troponinei T la pacienții cu CAD stabilă poate reflecta diferiți determinanți patofiziologici și sugerează - răspunsuri terapeutice diferite.¹⁷

Everett și colab. au arătat în studiul lor care a implicat atât pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cât și cu boală cardiacă ischemică stabilă că nivelurile inițiale ale troponinei T cardiace peste limita superioară a normalului au fost asociate cu aproximativ o dublare a riscurilor de IM, accident vascular cerebral, IC, deces din cauze cardiovasculare și deces din orice cauză. Aproape 40% dintre pacienți aveau niveluri de troponină T cardiacă cu sensibilitate ridicată la momentul inițial, care erau peste limita superioară de referință utilizată pentru a defini - leziunea miocardică. Incidența punctului final compozit primar al decesului din cauze cardiovasculare, IM sau accident vascular cerebral la 5 ani în acest grup a fost de 27%, ceea ce a fost dublu față de rata în grupul cu niveluri inițiale normale de troponină T. Rezultate similare au fost observate în ceea ce privește alte rezultate importante, cum ar fi rezultatul secundar compus al decesului din orice cauză, IM, accident vascular cerebral sau IC. Relația dintre nivelurile troponinei T și riscul ulterior de infarct miocardic, accident vascular cerebral, IC, deces din cauze cardiovasculare și deces din orice cauză sugerează că nivelul troponinei T cardiace de înaltă sensibilitate este un marker de prognostic puternic la pacienții care au diabet zaharat de tip 2 și boală cardiacă ischemică stabilă.¹⁶

Tehnologiile nou stabilite permit măsurarea precisă a nivelurilor scăzute de troponine circulante chiar și în populația generală.¹⁰ Acest biomarker are o importanță deosebită, deoarece este specific cardiac și reflectă direct stările cardiace

patologice. Concentrațiile de troponină cardiacă se corelează, de asemenea, cu prevalența factorilor de risc cardiovascular. Evaluarea nivelurilor de troponine circulante folosind un test robust, foarte sensibil ar putea fi, prin urmare, potrivită pentru a prezice primele evenimente adverse și ulterioare. Dacă măsurarea troponinei în plus față de sistemele de notare a riscului¹⁹ este util pentru evaluarea riscului cardiovascular va face obiectul unor cercetări ulterioare.

Primii pași în această direcție au fost analizați prin utilizarea bazei de date armonizate și a biobancii a Biomarkerului pentru Evaluarea Riscului Cardiovascular în Europa (BiomarCaRE). Distribuția nivelurilor de troponina I a fost evaluată la nivel individual, testată folosind o metodă foarte sensibilă în cohortele de populație din întreaga Europă. S-a caracterizat asocierea cu mortalitatea cardiovasculară, primele evenimente cardiovasculare nefatale și fatale și mortalitatea generală și a fost determinată valoarea predictivă dincolo de variabilele utilizate în Evaluarea Sistematică a Riscului Coronar al Societății Europene de Cardiologie (ESC SCORE). Aplicarea troponinei cardiace de înaltă sensibilitate are potențialul de a îmbunătăți predicția riscului de deces cardiac în populația generală. A fost aplicată o valoare limită potențial relevantă clinic. Rezultatele studiului BiomarCaRE indică condiții în care determinarea concentrațiilor de troponină I oferă informații de prognostic suplimentare modelelor de risc stabilite. Determinarea troponinei I ar putea sprijini selecția acelor indivizi care ar beneficia cel mai mult de strategiile preventive.¹⁹ Cu toate acestea, interacțiunea directă dintre creșterea troponinei și strategiile de tratament preventiv, în special la persoanele bolnave, trebuie încă dovedită.

BIOMARKERI AI FUNCȚIEI VASCULARE ȘI ACTIVITĂȚII NEUROHUMORALE

Peptida natriuretică de tip B

BNP este un hormon peptidic natriuretic cu funcții vasoactive și este implicat în homeostazia volumului și remodelarea cardiovasculară.²⁰ Atât BNP, cât și NT-proBNP sunt markeri robusti ai activării neurohormonale. BNP este produs din molecule precursorare mai mari, prepro-BNP(1-134) și pro-BNP(1-108), pro-BNP este apoi scindat în fragmentul activ BNP(1-32) și o parte inactivă, NT-proBNP(1-76).²¹ Deși acest model simplu al modelului de clivaj este descris pe larg, mecanismele de clivaj par a fi mai complexe și dependente de diferiți factori. Un număr de rapoarte au demonstrat că materiale cu greutate moleculară mare, forme de proBNP aparent neprocesate, circulă atât la indivizi sănătoși, cât și la cei bolnavi, chiar și în cantități aproape egale ca BNP.²² proBNP este o glicoproteină care include mai multe situsuri de glicozilare în cadrul proteinei. Starea de glicozilare pare a fi crucială pentru procesarea ulterioară a proBNP, în special la situsurile de glicozilare din apropierea regiunii de clivaj. Studiile moleculare au arătat o inhibare dependentă de O-glicozilare a procesării proBNP, care ar putea fi o posibilă explicație pentru prezența unor niveluri mai mari de proBNP neprocesat în probele biologice.²³ În plus, NT-proBNP din sângele uman este, de asemenea, glicozilat, ceea ce poate influența negativ recunoașterea NT-proBNP de către anticorpii care vizează partea centrală a moleculei²³ și astfel ar putea să nu fie ușor accesibile prin teste standard. Aceste date sunt de interes clinic, deoarece indică existența diferitelor forme de BNP cu greutate moleculară mare și cu greutate moleculară mică în materialul biologic.

În consecință, testele de detectare a BNP/NT-proBNP trebuie să poată distinge clar între aceste diferite forme circulante ale BNP.

Câteva alte mecanisme contribuie, de asemenea, la creșterea nivelurilor de BNP, cum ar fi hipertrofia cardiacă sau creșterea masei musculare în hipertrofia ventriculară stângă. Prin legarea de receptorul său (receptorul peptidei natriuretice A), BNP mediază natriureza, vasodilatația și inhibarea reninei, precum și efectele anti-ischemice.²¹ Clearance-ul BNP este mediat în principal prin receptorul peptidei natriuretice C (clearance) și prin enzima larg distribuită neprilizină. Deși inactiv din punct de vedere funcțional, NT-proBNP are un timp de înjumătățire mai mare în comparație cu BNP (1-2 ore față de 20 min), rezultând niveluri circulante mai mari. Timpul de înjumătățire in vivo mai lung și stabilitatea îmbunătățită in vitro sunt avantaje clare, în special în situații precum practica generală în care probele sunt expediate la laboratoarele spitalelor pentru analize.

Principala sursă de BNP circulant este miocardul ventricular, unde este produs ca răspuns la dilatare și suprasolicitare de presiune și eliberat în circulație.²⁴ Această reflectare a întinderii miocardice face din BNP un marker excelent pentru diagnostic²⁵⁻²⁶ și un surrogat important pentru severitatea HP.²⁶ Ca markeri pentru întinderea miocardică și faptul că terapia HP modulează nivelurile de BNP și NT-proBNP, acești biomarkeri sunt recomandați pentru evaluarea diagnosticului, prognosticului și succesului tratamentului în HP de către toate societățile cardiovasculare majore.²⁶

Un număr mare de date oferă dovezi că producția de BNP este stimulată de hipoxie și ischemie în sine, procese care pot duce la stres miocitar în condiții ischemice, în ciuda constanței parametrilor hemodinamici măsurabili.²⁷

Pentru pacienții cu HP cu fracție de ejeție redusă (HPpEP), au fost generate date impresionante pentru BNP în predicția rezultatului. În special, pacienții cu niveluri constant ridicate de BNP sunt expuși unui risc ridicat de rezultate adverse. În HP cronică, niveluri mai ridicate de BNP sunt asociate cu creșterea mortalității cardiovasculare și de orice cauză; independent de vârstă, clasa New York Heart Association, IM anterior și fracția de ejeție a ventriculului stâng (LVEP).²⁸ BNP este, de asemenea, asociat cu readmiterea pentru HP și rezultatele după

prezentarea la departamentul de urgență pentru HP, un cadru în care factorii de risc tradiționali nu au nicio valoare de prognostic.²⁸ În HP cu fracție de ejeție conservată (HPpEP), BNP s-a dovedit, de asemenea, a fi un marker de prognostic important la pacienții pentru prezicerea mortalității.²¹

Pe lângă utilizarea sa pentru diagnosticul și prognosticul HP, NT-proBNP a fost, de asemenea, recunoscut ca un marker al mortalității pe termen lung la pacienții cu boală coronariană stabilă. Kragelund și colab.²⁹ a arătat, la peste 1000 de pacienți cu boală coronariană (CHD), inclusiv o proporție mare de pacienți cu suspectare de HP, că nivelurile de NT-proBNP au fost semnificativ mai mari la pacienții care au murit din orice cauză după o urmărire mediană de 9 ani. Pacienții cu niveluri ridicate de NT-pro-BNP erau mai în vârstă, aveau un LVEP mai scăzut și un clearance al creatininei mai mic. rata și au avut mai multe șanse de a avea antecedente de IM, CAD semnificativ clinic și diabet.²⁹ Într-un alt studiu amplu al cărui scop a fost să examineze valoarea predictivă a BNP în CAD pentru rezultatul cardiovascular pe termen lung, Schnabel și colab.²⁷ a analizat prospectiv nivelurile BNP la pacienții cu angină pectorală stabilă. Nivelurile BNP au fost semnificativ crescute la pacienții cu evenimente cardiovasculare viitoare. Pacienții cu niveluri ridicate de BNP au avut un risc crescut de evenimente cardiovasculare, chiar și după ajustarea pentru potențiali factori de confuzie, cum ar fi vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC), CRP și HDL-C (Porcul 9.2).²⁷ Aceste date oferă dovezi clare și independente că BNP este un marker de prognostic puternic care oferă informații suplimentare peste și dincolo de cele oferite de factorii de risc clasici.

În studiile lui Kargelund și Schnabel,^{29, 30} o proporție mare de pacienți cu HP suspectați clinic – și, prin urmare, pacienți cu CAD stabili cu risc ridicat – au fost prezenți. Astfel, asocierea dintre BNP și mortalitate ar putea fi explicată în principal prin capacitatea BNP de a prezice HP. Pentru a examina în continuare dacă BNP poate acționa ca un indicator de prognostic la pacienții cu CAD stabilă cu risc scăzut și pentru a investiga dacă nivelurile de BNP ar putea avea legătură și cu

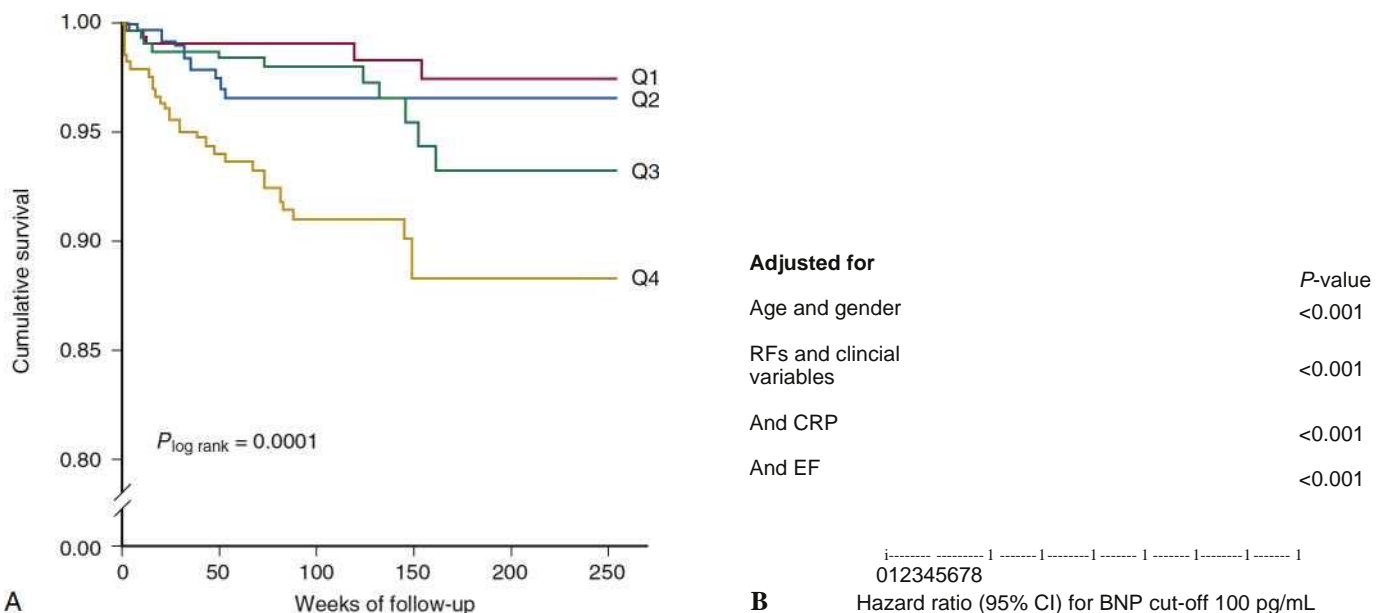


FIG. 9.2 Evidence for the predictive value of B-type natriuretic peptide in coronary artery disease for long-term cardiovascular outcome. Patients with high levels of BNP showed an elevated risk for cardiovascular events (A), even after adjustment for potential classical confounders (B). BNP, B-type natriuretic peptide; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; EF, ejection fraction; RF, reduction factor. (From Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. J Am Coll Cardiol. 2006;47:552-558.)

incidența evenimentelor ischemice coronariene, nivelurile plasmatice de BNP și NT-proBNP au fost măsurate într-o subcohortă a studiului Prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (PEACE), incluzând pacienți cu CAD stabilă și funcție sistolică păstrată.³¹ Atât BNP, cât și NT-proBNP au arătat valoare predictivă pentru incidența decesului cardiovascular, IC congestivă și accident vascular cerebral, dar nu și pentru IM. După ajustarea pentru factorii de risc clasici, ambele peptide erau încă predictive pentru IC, dar numai NT-proBNP a rămas predictiv pentru decesul cardiovascular și accidentul vascular cerebral. Important, chiar și după ajustarea pentru incidența IC, NT-proBNP a rămas un predictor semnificativ al mortalității cardiovasculare.³¹ În consecință, ambele peptide BNP au adăugat informații de prognostic puternice factorilor de risc clasici atât la pacienții cu risc ridicat, cât și la pacienții cu risc scăzut, cu CAD stabil.

Deși există dovezi convingătoare că NT-proBNP și BNP prezic cu putere rezultatul la persoanele cu CAD cronică, determinarea acestor markeri natriuretici nu este stabilită în prezent în rutina clinică de evaluare a bolii cardiace ischemice stabile. Acest lucru se explică prin lipsa consecințelor tratamentului la persoanele cu CAD cronică care au niveluri crescute de NT-proBNP sau BNP. Cu toate acestea, nivelurile crescute de peptide natriuretice la acești pacienți ar trebui să determine eforturi detaliate de diagnostic pentru a exclude prezența IC.

Peptida natriuretică atrială

Similar cu BNP, peptida natriuretică atrială sau de tip A (ANP) este un hormon care este eliberat de celulele miocardice ca răspuns la extinderea volumului și la creșterea stresului peretelui.³² ANP circula în primul rând ca o polipeptidă de 28 de aminoacizi sintetizată și secretată în mod predominant de cardiomiocitele atriale la indivizii sănătoși. În IC ANP este produsă și de cardiomiocitele ventriculare. ANP este derivat dintr-o moleculă precursoră de 126 de aminoacizi, numită proANP și este scindată într-un fragment N-terminal de 98 de aminoacizi (NT-proANP) și ANP activ. NT-proANP are un timp de înjumătățire mult mai lung decât ANP activ și, prin urmare, a fost propus ca un analit mai fiabil pentru măsurare decât ANP.³³ Fragmentarea ulterioară a proANP are ca rezultat o moleculă de ANP medi-regională (MR-proANP), care este chiar mai stabilă decât partea N- sau C-terminală a precursorului.³⁴

La fel ca și peptidele natriuretice de tip B înrudite, o creștere a ANP și clivajul său se asociază cu HF. Studiul Leicester Acute Myocardial Infarct Peptide (LAMP) a demonstrat că MR-proANP este un predictor puternic al decesului la pacienții post-IM.³⁵ Acest lucru a fost evident mai ales la pacienții cu NT-proBNP crescut, indicând faptul că combinația de peptide natriuretice de tip A și B oferă informații suplimentare de prognostic mai sus caracteristicilor clinice existente.³⁵ Studiul Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure (GISSI-HF) a oferit dovezi că măsurarea MR-proANP a furnizat informații de prognostic - independent de NT-proBNP.³⁶ Peptidele natriuretice și alte peptide vasoactive au fost măsurate la 1237 de pacienți cu IC cronică stabilă la randomizare și la 3 luni. Adăugarea MR-proANP a îmbunătățit clasificarea pentru mortalitate atunci când a fost adăugată la modele bazate doar pe factorii de risc clinici (îmbunătățirea netă a reclasificării [NRI] = 0,12) sau împreună cu NT-proBNP (NRI = 0,06). Creșterile nivelurilor MR-proANP au fost asociate cu mortalitatea (hazard ratio 1,38, 95% interval de încredere [IC] 0,99-1,93 și hazard ratio 1,58, 95% CI 1,13-2,21, în medii și, respectiv, cel mai înalt față de cel mai scăzut

ter tiles).^{36, 37}

Deși sunt disponibile date despre valoarea ANP și fragmentele sale amino- și mijlocii terminale în boala coronariană cronică, sunt necesare mai multe date pentru a defini utilitatea clinică a măsurătorilor MR-proANP la pacienții cu angină pectorală stabilă și CAD cronică.

Adrenomedulină

Adrenomedullina (ADM) este o peptidă care a fost inițial izolată din celulele feocromocitomului uman; are o secvență de aminoacizi care este similară cu peptida umană legată de gena calcitoninei, un vasodilatator puternic.³² În plus față de efectele vasodilatatoare puternice asupra sistemului vascular, ADM îmbunătățește contractilitatea miocardică printr-un mecanism ciclic independent de adenzină monofosfat (revizuit de Colucci³⁸). Deși nu este specific cardiac, ADM exercită efecte variate asupra sistemului cardiovascular, adică inducerea hipotensiunii și bronhodilației sau îmbunătățirea perfuziei renale.

ADM este derivat dintr-o peptidă precursor de 185 de aminoacizi (preproADM), care este procesată într-o altă peptidă activă biologic numită *proadrenomedullin N-terminal 20 pep - tide* (PAMP). Acest fragment de peptidă are un efect hipotensiv sugerat și două peptide care flanchează ADM: o parte regională mijlocie a proADM (proADM 45-92) și capătul COOH al moleculei (proADM 153-185).³⁹

Studiile anterioare care investighează forma activă a ADM au arătat că nivelurile plasmatice ale ADM sunt crescute la pacienții cu IC cronică și cresc odată cu severitatea bolii.⁴¹ Deoarece ADM activ se leagă imediat de receptorii din vecinătatea producției sale și are un timp de înjumătățire scurt (22 min), măsurarea fiabilă a ADM activă în circulație este dificilă. Prin urmare, au fost dezvoltate noi teste imunologice care măsoară partea stabilă de mijloc regional a proADM (MR-proADM)³⁹ și sunt utilizate în prezent pentru a evalua nivelurile MR-proADM.

La afro-americanii hipertensivi, MR-proADM este corelată - cu presiunea pulsului, masa ventriculară stângă (LV) și albuminurie (revizuită de Neumann și colab.⁴⁰). La pacienții cu IC, ADM a fost un predictor independent al mortalității și a adăugat valoare prognostică suplimentară la biomarkerii stabiliți, de exemplu, NT-proBNP.⁴⁰ În studiul Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH), care a investigat valoarea prognostică a MR-proADM la pacienții cu IC acută, peptida a prezis supraviețuirea pe o perioadă de 90 de zile superioară BNP și NT-proBNP.⁴¹ Folosind valorile limită, precizia de a prezice - supraviețuirea la 90 de zile a fost de 73% pentru MR-proADM, 62% pentru BNP și 64% pentru NT-proBNP (diferența $p < 0,001$). Chiar și în regresia Cox multivariabilă ajustată, MR-proADM a avut o valoare prognostică independentă.

Impactul prognostic al MR-proADM asupra viitoarelor evenimente cardiovasculare fatale și nefatale la pacienții cu BC simptomatică a fost evaluat în studiul AtheroGene.⁴² Persoanele care se prezentau cu angină pectorală stabilă au avut niveluri MR-proADM comparabile cu nivelurile celor cu evenimente coronariene acute. Persoanele care au suferit un eveniment cardiovascular ulterior au avut niveluri crescute de MR-proADM la momentul inițial în ambele grupuri. Nivelurile inițiale MR-proADM au fost asociate în mod independent cu evenimente cardiovasculare viitoare, iar MR-proADM a adăugat informații dincolo de cele obținute din modelele clasice de risc. Utilizarea suplimentară a MR-proADM pentru stratificarea riscului la pacienții cu

boală coronariană stabilă cunoscută a fost, de asemenea, demonstrată în studiul Intervenția pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică (LIPID).⁴³ Aici, nivelurile inițiale ale MR-proADM au prezis evenimente majore de CHD (IM nonfatal sau deces CHD și mortalitate de toate cauzele) după 1 an. O creștere a nivelurilor MR-proADM după 1 an a fost asociată cu un risc crescut de evenimente ulterioare CHD, IM nonfatal, IC și mortalitate de orice cauză. Ajustarea pentru nivelurile de bază BNP nu a schimbat semnificația acestor asocieri.

În ceea ce privește valoarea sa prognostică la pacienții post-IM, MR-proADM a fost, de asemenea, un predictor puternic al rezultatului advers și a fost corelat cu evenimente cardiovasculare viitoare la pacienții cu CAD simptomatică și durere toracică acută. În studiul LAMP, MR-proADM a fost crescut la pacienții post-IM³⁵ care au suferit deces sau IC, iar nivelurile MR-proADM au fost predictori independenți semnificativi ai decesului și IC la acești pacienți. Nivelurile MR-proADM au oferit o stratificare a riscului și mai puternică la acei pacienți care aveau niveluri de NT-proBNP peste mediană, indicând faptul că MR-proADM reprezintă un marker puternic și util clinic pentru prognosticul decesului și IC după IMA, comparabil cu sau în combinație cu NT-proBNP.

Factorul de diferențiere a creșterii-15

Factorul de diferențiere de creștere-15 (GDF-15), cunoscut și sub denumirea de *citocină-1 inhibitoare a macrofagelor serice* (MIC-1), este un membru al superfamiliei de citokine a factorului de creștere transformant (TGF-8), care a fost discutat în ultimul deceniu ca un nou biomarker emergent pentru BCV și alte boli precum cancerul.⁴⁴ În condiții fiziologice, GDF-15 este exprimat exclusiv în placentă, dar modelul său de expresie este crescut în diferite condiții fiziopatologice.⁴⁵ S-a demonstrat că GDF-15 este asociat cu stresul oxidativ, inflamația și stresul indus de întinderea biomecanică a inimii.⁴⁶ Într-un model experimental de șoarece, Kempf și colab. a arătat că GDF-15 endogen este implicat semnificativ în protecția cardiacă în ischemie sau leziuni de reperfuzie.⁴⁶ Cu toate acestea, rolul fiziopatologic al GDF-15 în diferite stări patologice de boală și mecanismul său de reglare sunt încă controversate.⁴⁵

La pacienții bolnavi care suferă de IC, măsurarea GDF-15 a îmbunătățit predicția mortalității și a unui rezultat advers.⁴⁷ În mod interesant, nivelurile de GDF-15 par să se coreleze mai bine cu disfuncția diastolică decât nivelurile de NT-proBNP și, astfel, adaugă informații suplimentare la NT-proBNP într-o populație cu risc.⁴⁷ Brown și colab. a descris niveluri plasmatiche crescute de GDF-15 ca un predictor al evenimentelor cardiovasculare la pacienți într-un studiu caz-control la femei sănătoase.⁴⁸ Interesant este că GDF-15 a fost, de asemenea, raportat a fi un marker de prognostic în IM fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI).⁴⁹ GDF-15 a fost, de asemenea, evaluat ca instrument de prognostic în CAD stabil. În studiul AtheroGene, GDF-15 a fost asociat cu mortalitatea bolii cardiace coronare, dar nu cu MI, după ajustarea pentru factori de confuzie.⁴⁹ În studiul Heart and Soul, GDF-15 a fost asociat independent cu risc crescut de -evenimente cardiovasculare.⁵⁰ Nivelurile de GDF-15 au fost, de asemenea, implicate ca un marker pentru pacienții cu risc de deces și rehospitalizare pentru IC atât în HFrEF cât și HFpEF.⁵¹ Până în prezent, acest marker constituie un puternic predictor de risc în diverse stări clinice, dar fără aplicabilitate clinică directă. Nu a fost încă testat dacă determinarea GDF-15 în CAD cronică ar putea ajuta la îmbunătățirea strategiilor de tratament.

S-a dovedit bine că afectarea funcției renale este puternic asociată cu CAD și mortalitatea cardiovasculară.^{6, 52} Dincolo de factorii de risc comun, scăderea funcției renale afectează sistemul cardiovascular prin numeroase mecanisme, de exemplu, creșterea activității aldosteronului,⁵³ inflamația proină crescută,⁵⁴ și activarea trombocitelor.⁵⁵ Aceste mecanisme conduc la o accelerare a dezvoltării și progresiei CAD, având ca rezultat un prognostic prost al pacienților cu funcție renală scăzută. Pe lângă boala renală cronică manifestă,⁵⁶ o ușoară afectare a funcției renale este, de asemenea, asociată cu risc coronarian crescut.^{57, 58} Prin urmare, biomarkerii pentru identificarea și cuantificarea exactă a diferitelor stadii ale disfuncției renale sunt esențiali pentru stratificarea riscului, prevenirea și terapiile CAD.

Rata de filtrare glomerulară estimată

Rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) este parametrul cel mai relevant pentru evaluarea funcției renale în practica clinică. În ultimele decenii au fost dezvoltate diferite ecuații pentru estimarea RFG. Astăzi, ecuația eGFR a Colaborării pentru epidemiologie a bolilor renale cronice (CKD-EPI)⁵⁶ este cea mai bine validată ecuație în ceea ce privește acuratețea și predicția riscului, în special la indivizii cu RFG normal sau ușor redus.⁵⁶ Astfel, ecuația CKD-EPI înlocuiește în prezent alte ecuații eGFR, cum ar fi ecuația Cockcroft-Gault sau ecuația Modificarea dietei în bolile renale (MDRD). În ciuda mai multor limitări, creatinina serică rămâne markerul renal cel mai frecvent utilizat pentru estimarea RFG.

Numeroase studii mari au arătat o creștere substanțială a riscului cardiovascular în legătură cu scăderea eGFR la 60 ml/min la 1,73 m² sau sub.⁶ Persoanele cu un eGFR mai mic de 60 ml/min per 1,73 m² sunt definite ca risc cardiovascular ridicat. Deși acești indivizi sunt expuși la mai multe efecte adverse prin utilizarea medicamentelor cardiovasculare sau a agenților de contrast iodată în comparație cu indivizii cu o funcție renală păstrată, beneficiul unui tratament intensiv al BCV depășește substanțial acest lucru la pacienții cu funcție renală scăzută.^{59, 60} Prin urmare, se recomandă o măsurare inițială și anuală a creatininei și evaluarea funcției renale cu eGFR pentru toți pacienții cu CAD cunoscută sau suspectată.⁶¹

Cistatina C

Deoarece măsurătorile creatininei serice au limitări din cauza variațiilor în producția, secreția și excreția extrarenală a creatininei influențate de vârstă, sex, metabolismul muscular și rezerva renală, au fost evaluați markeri renali potențial mai robusti. Dintre aceștia, cistatina C este cel mai bine validat și cel mai răspândit marker renal, alături de creatinina serică. Cistatina C este produsă de toate celulele nucleate la o rată relativ constantă, este filtrată la nivelul glomerulului și nu este reabsorbită în tubuli. Datorită variațiilor mai puține influențate de vârstă, sex, masa musculară, dietă sau alți factori, concentrația afectată a cistatinei C detectează mai bine scăderi deosebit de ușoare ale funcției renale.⁶² Într-o cohortă mare de pacienți cu CAD și funcție renală normală sau doar ușor redusă, cistatina C a fost un predictor puternic al mortalității cardiovasculare dincolo de factorii de risc clasici.⁶³

În ceea ce privește predicția RFG, utilizarea cistatinei C pentru estimarea eGFR cu ecuații eGFR bazate pe cistatina C a avut

CLINICAL EVALUATION acuratețe similară în comparație cu utilizarea ecuațiilor eGFR bazate pe creatinină. ⁶² Ecuația combinată CKD-EPI eGFR folosind atât creatinina serică, cât și cistatina C s-a dovedit a fi mai exactă pentru estimarea RFG decât ecuațiile eGFR bazate numai pe oricare dintre acești markeri. ⁵⁶ În ceea ce privește - predicția riscului cardiovascular, eGFR calculat cu ecuația CKD-EPI bazată pe cistatina C sau combinată s-a dovedit a fi asociat mai puternic cu prognosticul cardiovascular decât eGFR calculat cu ecuații bazate pe creatinina serică atât într-o cohortă de pacienți cu IC, cât și într-o cohortă de pacienți cu CAD. ⁶⁴⁻⁶⁵

Măsurarea cistatinei C în plus față de creatinitatea serică și evaluarea eGFR cu ecuația combinată CKD-EPI pot fi utile ca test de confirmare la pacienții cu o estimare a GFR pe bază de creatinine de 45 până la 75 mL/min per 1,73 m² pentru a identifica sau exclude mai precis, cu setarea GFR-ului cardiovascular cu un risc mai mic decât renal. mL/min per 1,73 m², care necesită cel mai intens tratament al factorilor de risc cardiovascular.

BIOMARKERI LIPIDICI

Cu mai bine de un secol în urmă, chimistul german Adolf Windaus a descris o cantitate mult mai mare de colesterol în plăcile aterogene ale aortei umane, comparativ cu aortele sănătoase. De atunci, numeroase studii au demonstrat un rol cheie al particulelor de lipoproteine care conțin colesterol aterogen, în special colesterolul cu densitate joasă (LDL-C), pentru dezvoltarea CAD. ⁶⁶

Deși există o mare diversitate de lipoproteine măsurabile și au fost evaluate diferite proporții de lipoproteine, dovezile puternice ale terapiei de scădere a lipidelor stabilite prin multe studii randomizate controlate se bazează aproape în întregime pe colesterolul total și LDL-C. (Consultați [capitolul 8](#) pentru mai multe despre biomarkerii lipidici.)

Recomandări pentru măsurarea profilului lipidic

Un profil lipidic care include colesterolul total (TC), colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C), LDL-C și trigliceridele (TG) trebuie evaluat la toți pacienții cu CAD stabilă suspectată sau cunoscută. La acei pacienți cu diagnostic stabilit de CAD, profilul lipidic trebuie reevaluat într-o manieră intercală pentru a controla eficacitatea terapiei hipolipemiente și pentru a evalua ajustările dozei în cazul terapiei LDL-C orientate către obiectiv. Fără dovezi clare pentru durata intervalelor de reevaluare, se recomandă măsurători anuale ale profilului lipidic. ⁶¹

În timp ce măsurarea lipidelor la starea de post a fost obișnuită timp de zeci de ani, declarația de consens comună din 2016 a Societății Europene de Ateroscleroză și a Federației Europene de Chimie Clinică și Medicină de Laborator a recomandat utilizarea de rutină a profilurilor lipidelor care nu sunt a jeun pentru a îmbunătăți conformitatea pacientului și a simplifica procesele de testare a lipidelor. ⁶⁷ Această recomandare se bazează pe date bine dovedite care indică faptul că modificările parametrilor lipidici la 1 până la 6 ore după o masă comună nu sunt relevante din punct de vedere clinic. Măsurarea a jeun a profilului lipidic este recomandată numai în cazul unor niveluri foarte ridicate de TG (> 440 mg/dL conform recomandărilor ESC, > 500 mg/dL conform recomandărilor American Heart Association [AHA]/American College of Cardiology [ACC]).

Colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă

epidemiologice, genetice, mecanice și de intervenție au dovedit rolul cauzal al LDL-C în geneza CAD. La pacienții cu CAD, o reducere a LDL-C cu statine de 1 mmol/L (38,7 mg/dL)

are ca rezultat o reducere cu 20% până la 25% a riscului relativ de evenimente vasculare majore, indiferent de valoarea inițială a LDL-C. ⁶⁸ Mai mult, mai multe studii au arătat o progresie mai scăzută și chiar o regresie a CAD cu o scădere semnificativă procentuală a stenozei diametrului și creșterea diametrului lumen minim sub reducere intensivă a LDL-C prin terapia cu statine cu doze mari. ⁶⁹

Nici tratamentul pentru o anumită țintă de LDL-C, nici compararea diferitelor ținte de tratament cu LDL-C nu au fost investigate prin studii controlate randomizate. Marea majoritate a studiilor controlate randomizate care demonstrează o reducere a riscului la pacienții cu CAD au utilizat o terapie cu statine cu doză fixă. Pe baza acestor dovezi, cele mai recente linii directoare ACC/AHA nu recomandă niciun obiectiv specific de LDL-C sau titrarea terapiei de scădere a lipidelor la obiectivele de LDL-C, dar recomandă terapia cu statine de mare intensitate la toți pacienții cu CAD cunoscute, indiferent de țintele specifice de LDL-C. În schimb, ghidurile ESC recomandă terapia cu statine pentru toți pacienții cu CAD cu o țintă de tratament de LDL-C mai mică de 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) sau o reducere de cel puțin 50% față de valoarea inițială a LDL-C dacă nivelul țintă nu poate fi atins. În ciuda diferitelor recomandări cu privire la strategiile de terapie hipolipemiantă pentru pacienții cu CAD cunoscută, atât ghidurile ESC, cât și ghidurile ACC/AHA recomandă cel puțin măsurători anuale ale LDL-C pentru a evalua aderența și răspunsul la terapia hipolipemiantă. ^{61,70} LDL-C poate fi determinat folosind formula Friedewald, dacă TG-urile sunt mai mici de 400 mg/dL, sau măsurate direct, indiferent de nivelurile TG.

Colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate

O corelație inversă a nivelurilor de HDL-C și riscul de CAD a fost găsită de numeroase studii epidemiologice. Au fost descrise mai multe mecanisme de protecție ale HDL-C. ⁷¹ În ciuda corelației puternice dintre nivelurile de HDL-C și CAD, nu a fost stabilită nicio legătură între HDL-C și geneza CAD sau a aterosclerozei. De o importanță deosebită, studiile de randomizare mendeliană nu au arătat o asociere între mecanismele genetice care cresc nivelurile de HDL-C și riscul de BCV. ⁷² Mai mult, studiile clinice care investighează terapiile de creștere a HDL-C, cum ar fi inhibitorii de proteină de transfer al colesterol ester sau niacina, nu au reușit să îmbunătățească rezultatele cardiovasculare. ^{73,74} În cadrul prevenției secundare, atât ghidurile AHA/ACC, cât și ESC nu specifică nivelurile de HDL-C ca ținte de tratament pentru pacienții cu CAD. În cadrul prevenției primare sau suspectării CAD, măsurarea HDL-C este recomandată pentru estimarea riscului și poate fi utilizată pentru luarea deciziilor la indivizii cu risc cardiovascular la pragul pentru modificarea intensivă a factorilor de risc, unde acești indivizi se califică pentru un sfat mai intens în cazul nivelurilor scăzute de HDL-C. ⁷⁵ Nivelurile scăzute de HDL-C sunt definite ca mai puțin de 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL) la bărbați și mai puțin de 1,2 mmol/L (< 45 mg/dL) la femei.

Markerii proprietăților funcționale ale HDL ca capacitatea de eflux de colesterol și nu numai nivelurile de HDL-C sunt promițători și ar putea fi stabiliți ca biomarkeri relevanți și ținte de tratament. ⁷⁶

Trigliceridele

Nivelurile crescute de TG sunt asociate cu BCV cu un risc crescut pentru niveluri a jeun mai mari de 1,7 mmol/L

(> 150 mg/dL). În comparație cu hipercolesterolemia ca factor de risc auto-diavascular, asocierea dintre TG și BCV este mult mai slabă. Cu toate acestea, au fost prezentate recent dovezi care sugerează un rol cauzal al TG în geneza bolii coronariene.^{77,78} Deoarece studiile clinice cu terapii de reducere a trigliceridelor, cum ar fi fibratii, acidul nicotinic și uleiul de pește, nu au reușit să arate o reducere a riscului cardiovascular, ghidurile nu specifică ținte de tratament pentru pacienții cu CAD.⁶¹ Indiferent de prezența BCV, ghidurile ACC/AHA recomandă o evaluare a cauzelor secundare ale hiperlipidemiei în cazul unor niveluri foarte mari de TG (> 500 mg/dL [$> 5,7$ mmol/L]), de exemplu, consum mare de alcool, sindrom nefrotic, hipotiroidism sau diabet slab controlat.⁷⁰

Lipoproteina(a)

Dincolo de rolul unui factor de risc cardiovascular, studiile genetice indică un rol cauzal al lipoproteinei(a) (Lp[a]) pentru BCV, în special CAD.^{79,80} Nivelurile plasmatice de Lp(a) sunt determinate genetic, rămân relativ constante de-a lungul vieții fără un răspuns semnificativ la schimbările stilului de viață și variază puternic între etnii, cu cele mai scăzute niveluri la caucazieni și cele mai ridicate la afro-americani.⁸¹ S-a demonstrat o corelație inversă puternică între dimensiunea izoformelor apo(a) și nivelurile Lp(a).⁸² Prin urmare, testele pentru măsurătorile Lp(a) sunt recomandate a fi insensibile la forma iso.⁸¹ S-a demonstrat că mai multe substanțe, cum ar fi unii fibratii sau niacina, reduc moderat nivelul Lp(a) cu maximum 30% până la 35%. Cu toate acestea, niciun studiu clinic nu a demonstrat reducerea riscului cardiovascular pentru reducerea selectivă a Lp(a). În loc de un screening amplu pentru niveluri crescute de Lp(a) în populația generală, Lp(a) ar trebui măsurată o singură dată la indivizi selectați. Pentru pacienții cu BC, măsurarea Lp(a) este recomandată la cei cu o BC prematură, la cei cu antecedente familiale de BCV premature și/sau Lp(a) crescută și la cei cu evenimente vasculare recurente în ciuda tratamentului intensiv cu statine.⁸¹ Reevaluarea nivelurilor de Lp(a) este necesară numai la pacienții cărora li se administrează tratament de reducere a Lp(a), cum ar fi niacina sau afereza lipidică.

BIOMARKERI INFLAMATORII

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate

CRP este un marker sensibil al inflamației și leziunilor tisulare. Conservată filogenetic, CRP joacă un rol în răspunsul la inflamație. Produse în ficat, nivelurile de CRP cresc rapid nespecific în timpul reacțiilor de fază acută, cum ar fi infecțiile. CRP se leagă direct LDL-C oxidat foarte aterogen și este prezent în plăcile încărcate cu lipide,⁸³ declanșând astfel răspunsul imun.

CRP a primit un interes larg răspândit în BCV, deși există controverse cu privire la valoarea sa clinică ca potențial mediator proinflamator. Datele din mai multe studii epidemiologice indică o asociere semnificativă între nivelurile serice sau plasmatice crescute ale CRP și prevalența aterosclerozei subiacente, riscul de evenimente cardiovasculare recurente la pacienții cu boală stabilă și incidența primelor evenimente cardiovasculare în rândul persoanelor cu risc de ateroscleroză.^{84,85}

În plus, o serie de medicamente utilizate în tratamentul BCV, cum ar fi statinele, reduc nivelurile serice ale CRP. Interacțiunea potențială a nivelurilor CRP cu terapia cu statine a fost testată retrospectiv și prospectiv în diferite studii clinice. Studiile Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarct 22 (PROVE-IT-TIMI 22) și Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering

(REVERSAL) au arătat că terapia intensivă cu statine a atins o reducere mai mare a proteinei (CRP-resensibilitate) și a nivelului ridicat de C-resensibilitate. Împreună cu LDL-C, au fost asociate cu o reducere mai mare a numărului de evenimente clinice și cu progresia încărcării plăcii aterosclerotice. Statinele au redus nivelul hs-CRP și LDL-C cu 38%, respectiv 35%.⁸³ Confirmarea acestor date ar putea fi prezentată în studiul Aggrastat to Zocor (A la Z), în care nivelurile hs-CRP în timpul tratamentului au fost asociate în mod independent cu supraviețuirea pe termen lung.⁸³ Justificarea utilizării statinelor în prevenirea primară: un studiu de intervenție care evaluează rosuvastatin (JUPITER) a testat prospectiv impactul terapiei cu rosuvastatin la persoanele cu risc cardiovascular cu niveluri LDL sub 130 mg/dL și CRP peste 2 mg/L. În acest studiu cu indivizi aparent sănătoși, fără hiperlipidemie, dar cu niveluri crescute de hs-CRP, rosuvastatina a redus semnificativ incidența evenimentelor cardiovasculare majore.⁸⁶ Aceste date oferă posibilitatea ca inflamația redusă să contribuie la efectele benefice ale acestor medicamente.

Întrebarea dacă CRP este legată cauzal de CAD (și, astfel, scăderea CRP ar trebui să reducă, de asemenea, riscul de CAD) sau doar un marker al aterosclerozei subiacente, a fost investigată în studiile de randomizare mendeliană. Aceste abordări permit tragerea de concluzii despre cauzalitatea care stă la baza relației dintre biomarker și boli. Studiile de randomizare mendeliană investighează impactul variațiilor genetice, care influențează - nivelurile de biomarkeri circulanți, cum ar fi concentrația CRP, asupra viitoarelor evenimente cardiovasculare. Mai multe astfel de studii de randomizare mendeliană care investighează CRP și evenimentele cardiovasculare au exclus în mod convingător un rol cauzal al CRP pentru CAD.^{87,88} În schimb, studiile de randomizare mendeliană care vizează ipoteza LDL au dovedit rolul cauzal al LDL-C pentru evenimentele cardiovasculare incidente. În ciuda dovezilor epidemiologice consistente, nu există, în prezent, un rol stabilit pentru măsurarea de rutină a hs-CRP la pacienții cu BCV.⁸⁹

Diverse studii au descris asocierea dintre CRP și rezultat la pacienții cu angină pectorală stabilă și CAD cronică. Nivelurile de Hs-CRP au fost, printre alți markeri inflamatori, semnificativ mai mari la acei pacienți care au murit din cauza evenimentelor cardiace în timpul urmăririi și au fost predictive de deces.^{90,91} Această asociere nu a fost observată la persoanele tratate cu statine. Cu toate acestea, la pacienții fără medicație cu statine, mortalitatea cardiacă a fost scăzută atunci când pacienții aveau niveluri scăzute de hs-CRP, dar a fost ridicată la persoanele cu niveluri crescute de hs-CRP. Acești pacienți au avut o creștere de 2,3 ori a riscului de evenimente coronariene fatale, independent de nivelurile de LDL-C.⁹⁰ În studiul PEACE, capacitatea hs-CRP de a prezice rezultatele la pacienții cu CAD stabilă și o fracție de ejeție conservată a fost testată în continuare. La peste 3700 de pacienți, au fost măsurate nivelurile hs-CRP și pacienții au fost urmăritți pe o perioadă mediană de 4,8 ani pentru deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral.⁹² Niveluri mai ridicate de hs-CRP au fost asociate cu un risc semnificativ crescut de deces cardiovascular, IM și accident vascular cerebral, chiar și la niveluri medii > 1 mg/L. Nivelurile crescute de hs-CRP s-au dovedit, de asemenea, a fi un predictor independent pentru IC incidentă și diabet. Astfel, la pacienții cu CAD stabilă, nivelurile hs-CRP au fost un predictor puternic al decesului cardiovascular, IM, accident vascular cerebral, nou IC și nou diabet, independent de caracteristicile și tratamente inițiale.⁹²

În ciuda faptului că este asociat cu evenimente cardiovasculare incidente la pacienții cu CAD cronică, puterea asocierii CRP nu este comparabilă cu cea a biomarkerilor specifici cardiaci, cum ar fi troponina sau NT-proBNP. De exemplu, în Studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), care a evaluat mai mulți biomarkeri într-un cadru de persoane cu risc ridicat, datele au arătat că modelele clasice de factori de risc nu câștigă acuratețe prin includerea markerilor inflamatorii pentru predicția viitoarelor evenimente cardiovasculare. Valoarea pentru predicția riscului atribuită CRP a fost modestă, în timp ce nivelurile plasmatice de NT-proBNP au prezis puternic evenimentele cardiace fatale și nefatale viitoare și, în mod semnificativ, au adăugat informații peste factorii de risc clasici.⁹³ În plus, nu a fost observată nicio interacțiune între nivelurile CRP și terapia cu ramipril.

În această etapă, utilizarea clinică a determinării CRP la pacienții cu CAD cronică stabilită nu este pe deplin dovedită și nu a fost inclusă în recomandările ghidului.

Interleukina-6

În timp ce asocierea dintre inflamație și dezvoltarea bolii aterosclerotice este bine cunoscută, a fost dificil să se demonstreze cauzalitatea oricărui biomarker particular al inflamației. Interleukina (IL)-6 semnalează un răspuns proinflamator în aval prin activarea receptorilor IL-6 legați de membrană de pe suprafața celulei. Receptorii IL-6 par să joace un rol cauzal direct în dezvoltarea CHD și au fost discutați ca o țintă pentru intervențiile terapeutice pentru prevenirea CHD. Două meta-analize mari au confirmat rolul crucial al IL-6 în generarea inflamației și riscul asociat de CHD.⁹⁴⁻⁹⁵ Aceste studii au demonstrat o asociere între nivelurile IL-6 și CHD într-o manieră dependentă de doză. Luate împreună, aceste rezultate - oferă dovezi care susțin rolul cauzal al IL-6 în dezvoltarea bolii coronariene și sugerează că este o țintă pentru intervențiile terapeutice de prevenire a bolii coronariene.⁹⁶

Strategii de markeri multiple

Măsurarea și analiza simultană a mai multor biomarkeri ar putea adăuga mai multe informații utile din punct de vedere clinic, deoarece o imagine mai largă a diferitelor aspecte fiziopatologice ar putea fi reflectată și, astfel, ar fi mai informativă. Mai multe studii au evaluat performanța acestor strategii multimarker la persoanele cu CAD cronică.

Valoarea incrementală a markerilor măsurați simultan care reflectă reacția în fază acută, căile proinflamatorii, activarea celulelor endoteliale și funcția vasculară, în comparație cu factorii de risc clasici, a fost evaluată în cadrul de prevenire secundară al studiului HOPE. Printre altele, hs-CRP, IL-6 și NT-proBNP au fost analizate în ceea ce privește obiectivele MI, accident vascular cerebral și deces cardiovascular.⁹³ Markerii inflamatori, cum ar fi CRP și IL-6, au adăugat doar informații de prognostic suplimentare limitate peste factorii de risc clasici (deși individual, sunt relaționați semnificativ de riscul cardiovascular), în timp ce includerea NT-proBNP a îmbunătățit predicția viitoarelor evenimente cardiace, ducând la informații semnificative de prognostic incremental.⁹³

O altă abordare multimarker pentru predicția riscului în CAD a selectat mai mulți biomarkeri noi care reflectă inflamația (CRP, GDF-15), metabolismul lipidic (apolipoproteine), funcția renală (cistatina C și creatinina) și funcția și remodelarea cardiovasculară (inclusiv peptide natriuretice și MR-proADM), reprezentând căi multiple ale CAD.³⁰ Această analiză comparativă a evidențiat NT-proBNP, MR-proADM, cistatina C

și MR-proANP ca fiind cei mai informați biomarkeri care oferă o capacitate de predicție incrementală față de factorii de risc clasici. Combinația acestor biomarkeri a fost legată cel mai puternic de rezultat și a adăugat informații de risc incrementale modelelor clasice de factori de risc. Cu toate acestea, combinația nu a îmbunătățit stratificarea sau reclasificarea riscului în comparație cu cei mai puternici biomarkeri unici, NT-proBNP și GDF-15.³⁰ În sprijinul acestor date, o abordare multimarker în studiul PEACE, inclusiv pacienți stabili cu CAD cu risc scăzut, a evaluat markerii MR-proANP și MR-proADM, precum și endotelina și coceptina. După ajustarea pentru predictorii clinici de risc cardiovascular și nivelurile crescute ale LVEF ale MR-proANP, MR-proADM și CT-proET-1 au fost asociate în mod independent cu riscul de deces cardiovascular sau IC. Acești trei biomarkeri au îmbunătățit semnificativ, de asemenea, valorile discriminării atunci când sunt adăugați la un model clinic.⁹⁷

În studiul LIPID, puterea predictivă a biomarkerilor care reflectă hemodinamica, micronecroza, inflamația, coagularea, lipidele, activitatea neuromorală și funcția renală a fost examinată dincolo de modelele clasice ale factorilor de risc.⁹⁸ În plus, anchetatorii au analizat dacă modificările concentrațiilor acestor biomarkeri pe parcursul a 12 luni au afectat riscul evenimentelor ulterioare de CHD. Toți biomarkerii de bază măsurați - cu excepția activității fosfolipazei A2 (Lp-PLA2) asociate lipoproteinei și Lp(a) - au fost asociați cu rezultatul. Cea mai puternică predicție a fost observată pentru concentrațiile de bază ale BNP și troponinei I sensibile. Puterea de predicție a acestor biomarkeri a fost, de asemenea, puternică în comparație cu factorii de risc clasici și cu alte caracteristici clinice. Dintre toate variabilele evaluate, doar antecedentele de IM a fost un - predictor mai puternic decât troponina I sau BNP. Ceilalți biomarkeri - cistatina C, MR-proADM, D-dimer și CRP - au avut o valoare prognostică semnificativă, dar mai mică. Constatarea majoră a fost că modificările nivelurilor de troponină I și BNP în plus față de nivelurile de bază au prezis un risc mai mare sau mai mic de CHD. Aceste asocieri au fost observate indiferent dacă pacienții au fost randomizați pentru a primi pravastatină sau placebo. Astfel, ambii acești markeri pot fi considerați a reflecta efectele agregate terapeutice și de mediu. În ciuda dovezilor că unii biomarkeri pot adăuga informații cu privire la predicția riscului de BCV și a evenimentelor asociate, în afară de valoarea lor diagnostică în IM acut (troponină) și IC (în special BNP), beneficiul clinic direct al evaluării lor în practica clinică obișnuită nu a fost bine definit.

În rezumat, datele celor mai multe studii de markeri multipli sugerează că combinarea biomarkerilor care reflectă diferite - procese cardiovasculare într-un panou poate fi utilă pentru o predicție îmbunătățită a riscului în CAD cronică și măsuri repetate ale biomarkerilor, cum ar fi troponina sau BNP, iar modificările lor de nivel s-ar putea traduce direct în predicția riscului.

NOVEL, BIOMARKERI BAZATE PE OMICĂ

Pentru a îmbunătăți estimarea riscului dincolo de scorurile de risc stabilite și pentru a avansa în luarea deciziilor și îndrumarea terapiei, romanul⁹⁴ biomarkerii prezintă un interes considerabil. Implementarea acestor noi biomarkeri în practica clinică este în curs de dezvoltare, cu eforturi intense de cercetare în curs și reprezintă un domeniu important în cercetarea biomedicală.

Tehnologii de înaltă performanță care permit măsurarea panourilor mari de markeri la scară la nivel de genom - adesea

TABELUL 9.1 Abordări Omics pentru descoperirea de noi biomarkeri

ABORDAREA OMICĂ	APLICARE
Genomica	Evaluarea variațiilor genomice de-a lungul genomului Măsurat prin microarrays și secvențiere Asocierea variantelor genomice și a trăsăturilor bolii în principal SNP-uri
Transcriptomica	Evaluarea tuturor transcriptelor de ARN Măsurat prin micromatrice și secvențiere Asocierea transcriptelor și a trăsăturilor bolii în principal ARNm și ARN-uri necodificante
Metabolomica	Evaluarea tuturor metaboliților cu masă moleculară scăzută Măsurat în principal prin spectrometrie de masă și RMN Abordări țintite și nețintite Asocierea metaboliților și a trăsăturilor bolii
Proteomica	Evaluarea tuturor proteinelor și peptidelor Măsurat în principal prin spectrometrie de masă Asocierea peptidelor și a trăsăturilor bolii
Lipidomica	Evaluarea colecției complete de lipide Măsurată în principal prin spectrometrie de masă și RMN Asociația de lipide și trăsături de boală

ARNm, ARN mesager; RMN; tehnologie de rezonanță magnetică nucleară; SNP-uri, polimorfisme cu o singură nucleotidă.

denumite *abordări omice* - fac posibilă descoperirea de noi profiluri de biomarkeri.⁹⁹ Îmbunătățirile aduse acestor tehnologii au permis cercetătorilor să interogheze gene (genomică), transcriptele genelor (transcriptomică), proteinele (proteomică), metaboliții (metabolomica) și lipidele (lipidomica) pentru descoperirea biomarkerilor (Tabelul 9.1). Avantajele tehnologiilor omice față de abordările tradiționale includ aplicabilitatea lor largă nu numai la proteinele circulante, ci și la alte molecule, cum ar fi ARN și metaboliți, precum și capacitatea lor de a analiza simultan un număr foarte mare de molecule.¹⁰⁰ Prin urmare, identificarea biomarkerilor noi poate arunca lumină asupra mecanismelor și căilor moleculare și fiziopatologice și poate identifica biomarkeri implicați cauzal în bolile cardiovasculare cronice. În secțiunea următoare vom oferi o prezentare generală a biomarkerilor emergenți și potențiali bazați pe omic.

Biomarkeri genomici

genomice (vezi [capitolul 3](#)), în principal așa-numitele polimorfisme cu un singur nucleotid (SNP), sunt markeri dominanti ai variabilității genetice la oameni, iar o multitudine de studii de asociere la nivelul genomului (GWAS) au explorat influența acestor variații genomice asupra bolilor cardiovasculare. Un GWAS este un studiu de cartografiere a genelor care evaluează dovezile asocierii dintre variantele genomice și starea bolii sau fenotipurile clinice în întregul genom. Prin proiectare, GWAS oferă un studiu imparțial al efectelor variantelor genomice. Performanța GWAS a devenit fezabilă prin apariția platformelor de microarray de tipare geno de înaltă performanță, care permit evaluarea milioane de genotipuri într-un singur experiment și, în prezent, prin abordări de secvențiere, inclusiv secvențierea exomului și a întregului genom care acoperă întregul genom. Cu toate acestea, puterea de detectare depinde direct de dimensiunea eșantionului populației studiate, de frecvența alelelor minore a SNP, de puterea dezechilibrului de legătură între SNP și de mărimea efectului alelelor.¹⁰¹ Pe măsură ce dimensiunile mai mari ale eșantionului cresc puterea, accentul a crescut pe meta-analizele rezultatelor

GWAS ale multor studii individuale.¹⁰¹ Aceste meta-analize includ în principal replicarea și metaanaliza genomului coronarian artery Disease (CARDIOGRAM), consorțiile de boala coronariană (C4D) și consorțiul comun CARDIOGRAMplusC4D și au marcat peste 56 de SNP-uri până în prezent asociate cu BCV cu semnificație statistică ridicată.¹⁰² Căile patofiziologice acoperite de regiunile identificate includ, printre altele, inflamația, metabolismul lipidic, remodelarea vasculară și semnalizarea oxidului nitric (NO)/guanozin monofosfat ciclic (cGMP).¹⁰²

Cea mai proeminentă regiune genomică cu cel mai mare risc atribuit populației identificate până acum este localizată pe cromozomul 9p21.3. Este deosebit de izbitor faptul că această regiune genomică nu conține gene adnotate, iar SNP-urile care etichetează această regiune nu sunt asociate cu niciun factor de risc stabilit pentru CAD.¹⁰¹ Cu toate acestea, acest locus codifică diferite transcrieri ale ARN-ului lung necodificator ANRIL care funcționează în bolile vasculare.¹⁰³ SNP-urile asociate superioare se găsesc adiacent ultimului exon al ANRIL, iar studiile mecaniciste au arătat că alela de risc 9p21 perturbă un situs inhibitor de legare STAT1, ceea ce duce la reglarea în sus a expresiei ANRIL.¹⁰⁴ Aceste date sugerează că variantele genetice, printr-o influență asupra expresiei genelor, ar putea funcționa ca biomarkeri genetici. Un alt marker proeminent care a rezultat din analizele genomice asupra nivelurilor de colesterol este proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9). PCSK9 funcționează în metabolismul LDL-C conducând la degradarea receptorilor LDL-C. Mutațiile câștigului și pierderii funcției în gena PCSK9 conduc la modificări puternice ale nivelurilor de LDL-C și, prin urmare, la o schimbare a riscului de BCV.¹⁰² Prin urmare, inhibitorii PCSK9 sunt subiecte promițătoare ale conceptelor terapeutice actuale.

Progresul enorm realizat în domeniul cercetării cardio-vasculare genomice duce inevitabil la întrebarea dacă variantele genomice au puterea de a servi ca markeri genetici și de a îmbunătăți substanțial predicția rezultatelor cardiovasculare importante din punct de vedere clinic și discriminarea terapiei.¹⁰¹ Deoarece majoritatea variantelor genetice unice explică de obicei doar o mică parte a varianței, un scor de risc genetic multilocus agregat ar putea îmbunătăți predicția riscului.¹⁰⁵ Practic, generarea unui scor de risc genetic implică rezumarea informațiilor din mai multe SNP-uri, de exemplu, prin însumarea numărului de alele care conferă risc (0, 1 sau 2) din toate loci.¹⁰⁵

Eforturile privind scorurile de risc genetic au evaluat capacitatea SNP-urilor validate care modulează lipidele, SNP-urile asociate diabetului de tip 2, hipertensiunii arteriale, bolilor coronariene și BCV.^{101 - 105} Studiile care evaluează scorurile de risc genetic pentru precizarea incidentelor BCV au folosit SNP-uri asociate CAD și au identificat un scor de risc 24-SNP și 46-SNP.^{106 - 107} În ambele studii, scorul de risc genetic a arătat o asociere cu CAD incidentă. Cu toate acestea, deși modelele de scor de risc au îmbunătățit semnificativ reclassificarea riscului dincolo de factorii de risc tradiționali, discriminarea nu a fost îmbunătățită. În mod similar, evaluarea scorurilor de risc genetic în prevenția secundară a indicat că scorurile de risc genetic nu au succes în a prezice noi evenimente cardiovasculare la indivizii cu BC anterioare.¹⁰⁸

Evident, genomica a oferit câteva perspective cheie asupra cauzelor și mecanismelor presupuse ale BCV. Cu toate acestea, în prezent, niciun marker genetic sau scor de risc genetic nu este pregătit pentru utilizare pe scară largă ca marker de risc în CAD stabil.

Biomarkeri transcriptomici



Progrese tehnice în domeniul transcriptomicii - studiul simultan al transcriptelor de ARN și al expresiei lor

CLINICAL EVALUATION modele la nivel de genom - adăpostesc potențialul de a obține o mai bună înțelegere a sistemelor biologice complexe, precum și potențialul de identificare și dezvoltare de noi biomarkeri. Abordările transcriptomice includ metode bazate pe microarray, în care zeci de mii de transcrieri sunt analizate simultan prin etichetarea chimică a moleculelor de ARN și hibridizarea ulterioară la sonde pe microarray. Cu noile tehnologii de secvențiere a ARN, o populație de ARN este convertită într-o bibliotecă de ADNc; care este ulterior secvențiat într-o manieră de mare debit bază cu bază pentru a obține secvențe scurte, oferind o acoperire mult mai bună și mai profundă pentru detectarea transcrierilor cu abundență scăzută.

În domeniul biomarkerilor cardiovasculari, progresele recente au identificat câțiva biomarkeri bazați pe transcriptomică care au potențialul de translație ca biomarkeri utili din punct de vedere clinic în CAD cronică.

Factorul de diferențiere a creșterii-15

Un biomarker identificat inițial prin analizele transcriptomice este GDF-15, un membru îndepărtat al super-familiei de citokine TGF- β . GDF-15 este o citokină sensibilă la stres, exprimată în sistemul cardiovascular. Analizele cu microarray au arătat că gena GDF-15 a fost puternic reglată în diomiocitele auto tratate cu NO, sub stres oxidativ, în ventriculele stângi supraîncărcate de presiune ale șoarecilor cu stenoza aortică și într-un model de cardiomiopatie dilatată de șoarece.¹⁰⁹ Valoarea sa ca biomarker circulant pentru CAD cronică a fost subliniată anterior.

ST2 solubil

Un alt exemplu de biomarker bazat pe transcriptomică este sursa solubilă de tumorigenicitate 2 (sST2). Weinberg et al.¹⁰⁹ a identificat gena ST2 (numită și *receptor al IL-33*) ca fiind suprareglată în miocitele cardiace supuse stresului mecanic prin analiza microarray. ST2 solubil este un receptor secretat aparținând familiei de receptori IL-1 care reglează inflamația și imunitatea¹¹⁰ și este implicată în răspunsul la stres cardiac și în remodelare.¹¹¹ ST2 solubil în complex cu IL-33 a fost implicat în patogeneza CAD, în principal HF Nivelurile crescute de sST2 și, prin urmare, semnalizarea IL-33/ST2L afectată duc la hipertrofie cardiacă, fibroză, înrăutățirea funcției ventriculare stângi și hipertensiune arterială^{112, 113} și s-a dovedit, de asemenea, a fi asociate cu evenimente HF crescute¹¹¹. În cadrul studiului Framingham Heart Study, măsurătorile ST2 solubile au arătat diferențe clare de gen, o creștere cu vârsta și niveluri crescute în asociere cu diabet și hipertensiune arterială,¹¹² și sST2 a adăugat valoare prognostică la factorii de risc standard în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare și IC și a fost legat de un rezultat advers la pacienții diagnosticați cu IC cronică^{110, 114}. În combinație cu biomarkeri suplimentari (MR-proADM, troponina T de înaltă sensibilitate [hsTnT], lanțuri ușoare combinate libere [cFLC] și hs-CRP), sST2 a oferit o valoare prognostică și mai incrementală într-o analiză dihotomizată la pacienții cu IC. Astfel, sST2 în combinație cu markeri suplimentari are potențial ca marker valoros din punct de vedere clinic.¹¹¹

GDF-15 și ST2 sunt exemple clare ale modului în care o analiză transcriptomică inițială a identificat o țintă ca un biomarker cardiac care este pe cale de validare și aplicare clinică.

Semnături de expresie

Gruparea mai multor ARN-uri mesageri (ARNm) într-un set combinat poate reflecta o imagine mai largă a mecanismelor și căilor patofiziologice și, astfel, poate ajuta la înțelegerea - patobiologiei bolii și poate fi utilă pentru prioritizarea țintelor terapeutice noi pentru tratarea bolii. În consecință, combinația de

ARNm diferite cu o semnătură de expresie genică s-ar putea dovedi a fi un biomarker puternic pentru CAD. Până în prezent, au fost publicate o serie de studii care examinează profilul expresiei genelor din sângele întreg pentru a identifica persoanele cu risc de CAD.

Cu scopul de a investiga măsura în care modelele de expresie genetică în sângele periferic pot oglindi severitatea CAD, Sinnaeve și colab.¹¹⁵ a identificat și a testat ulterior o semnătură de 160 de gene în CAD documentat angiografic. Căile moleculare acoperite de aceste 160 de gene au inclus angiogeneza, răspunsul inflamator, apoptoză, adeziunea celulară, creșterea celulelor, oprirea ciclului celular, comunicarea celulă-celulă, homeostazia lipidelor și răspunsul imun. În mod similar, un total de 35 de gene au arătat o expresie diferențială în sângele integral al indivizilor CHD cu modificări ale căilor de hematopoieză, ubiquitinare, apoptoză și căi de răspuns imun innăscut.¹¹⁶

În studiul Personalized Risk Evaluation and Diagnosis in the Coronary Tree (PREDICT) a fost dezvoltat și validat un scor de expresie a 23 de gene din sânge integral pentru evaluarea CAD obstructivă la pacienții nediabetici.¹¹⁷ Acest scor a fost evaluat în continuare în studiul multicentric Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) în ceea ce privește acuratețea diagnosticului la pacienții simptomatici trimiși pentru perfuzie miocardică.¹¹⁸ Acest scor de expresie genetică a fost un predictor semnificativ al CAD și a dus, la un prag predefinit, la o sensibilitate ridicată și o valoare predictivă negativă ridicată, făcând acest scor extrem de promițător și unul dintre cele mai bune exemple ale valorii biomarkerilor bazați pe transcriptomică în domeniul cardiovascular astăzi.

Cu toate acestea, atunci când se compară genele identificate în aceste studii diferite, devine evident că există puține suprapuneri și că dimensiunile efectului genelor au fost mici. O serie de motive ar putea explica aceste discrepanțe. În primul rând, testele multiplex sunt adesea complexe, conținând mai multe etape de procesare a probelor, operatori, mașini și tipuri de reactivi, care pot afecta variabilitatea testului. În al doilea rând, lipsa de concordanță în fenotipul clinic sau diferențele în definirea bolii pot contribui major la rezultatele diferitelor studii; de exemplu, utilizarea unor grupuri de control diferite sau fără grupuri de control poate duce la scăderea puterii de a detecta constatările adevărate. În plus, marea varietate de tehnologii disponibile de exprimare a genelor poate duce la rezultate diferite în cadrul studiilor. Prin urmare, ca și pentru orice abordare de descoperire a biomarkerilor, definițiile armonizate ale fenotipurilor și entităților de boală, utilizarea grupurilor de control standardizate și validarea tehnică, precum și clinică, în diferite setări tehnologice și în cohorte independente sunt cerințe prealabile pentru implementarea clinică a biomarkerilor transcriptomici.

ARN necodant

ARN-ul a fost mult timp considerat ca moleculă mesager între gene și proteine, unde ARN-ul este transcris din ADN în ARNm și ulterior tradus într-o proteină.¹⁰⁵ În ultimii ani, totuși, au fost caracterizate specii de ARN noncoding (ARNnc) (pe lângă ARN-ul de transfer și ARN ribozomal), inclusiv microARN-uri (miARN),¹¹⁹ ARN necodificatori lungi (ARNlnc),¹⁰⁴ iar majoritatea ARN-urilor circulare (circRNAs).¹²⁰ ARNnc pot fi molecule mici

cu lungimea cuprinsă între 20 și 23 nt (miARN), molecule mai lungi de 200 nt (ARNnc) sau pot forma molecule de ARN circulare, închise covalent (circRNA).¹²⁰ ARNnc-urile au în comun faptul că sunt transcrieri care codifică nonproteine cu funcții de reglare în cadrul unor procese celulare și de dezvoltare importante și al patologiilor bolii. ARNnc-urile îndeplinesc câteva criterii pentru a fi considerate biomarkeri potențiali: (1) unii sunt modificați cantitativ în BCV, (2) prezintă modele de expresie specifice organelor și celulelor și astfel pot acționa ca indicatori ai proceselor patologice,¹²¹ (3) sunt ușor accesibile și (4) rezistă la condiții precum depozitare îndelungată, cicluri multiple de îngheț/dezghet și diferite valori ale pH-ului și prezintă un grad ridicat de stabilitate în fluidele corporale.¹²² Eliberarea de ARNnc în compartimentele extracelulare, în special în fluxul sanguin, reprezintă posibilitatea de a le detecta în mod neinvaziv și de a le folosi ca biomarkeri ai bolii. În contextul BCV, numeroase studii au explorat ARNnc ca - biomarkeri circulanți, punându-le pe punctul de a fi implementate în evaluarea clinică a bolii.¹²³

microARN-uri

miARN-urile sunt cele mai bine investigate ncRNA-uri până acum. De la descoperirea lor în 1993,¹²⁴ aproximativ 1800 de miARN-uri au fost adnotate (vezi <http://www.mirbase.org/>). miARN-urile sunt produse de toate tipurile de celule și interacționează în principal cu regiunea 3' netradusă a genelor care codifică proteine, inhibând astfel procesul de translație.

Potențialul miARN-urilor circulante ca biomarkeri cardiovasculari a fost studiat pe scară largă. De exemplu, la pacienții cu CAD stabilă, au fost detectate niveluri reduse de miR-126 și membri ai miR-17-92a. La pacienții cu CHD, au fost găsite niveluri mai scăzute de cluster miR-145-5p.¹⁰⁰ Într-un alt studiu, evaluarea valorii discriminării anginei pectorale instabile și a CAD stabilă, au fost sugerate niveluri mai mari de miRNA-21, miRNA-133a/b și miRNA-199a și niveluri mai scăzute de miRNA-145 și miRNA-155.¹²⁵ Deoarece au fost investigate doar cohorte mici, validarea în cohorte mai mari este necesară. Cu toate acestea, în acord cu acest studiu, nivelurile mai scăzute de miRNA-145 și miRNA-155 au arătat o corelație inversă cu scorurile de severitate CAD (Gensini și Sinergia între intervenția coronariană percutanată cu Taxus și chirurgia cardiacă [SYNTAX]).¹²⁵

Într-un studiu amplu care investighează valoarea miARN-urilor pentru stratificarea evenimentelor coronariene ulterioare în rândul pacienților cu CAD, au fost investigate opt miARN, care s-au dovedit anterior a facilita diagnosticarea sindromului coronarian acut.¹²⁶ Analizele au indicat că, în special, miR-132 și miR-140-3p, precum și miR-201, au prezis cu precizie moartea cardiovasculară.

a fost evaluat potențialul miARN-urilor ca biomarkeri circulatori. De exemplu, o evaluare a miARN-urilor circulante la pacienții cu IC a identificat 186 de miARN circulanți.¹²³ Dintre aceștia, miR-423-5p, miR-320a, miR-22 și miR-92b au fost suprareglați la pacienții cu IC în comparație cu martorii sănătoși. Un scor dezvoltat ulterior cu succes constând din acești miARN a fost capabil să diferențieze pacienții cu IC de martorii sănătoși. S-a găsit o asociere semnificativă între acest scor miARN și câțiva parametri HF stabiliți, cum ar fi complexul QRS larg NT-proBNP și dilatația LV.¹²³ Acești miARN au fost, de asemenea, identificați în studii suplimentare asupra HF¹²⁷⁻¹²⁹ indicând un rol specific în căile moleculare subiacente ale HF. Similar cu cercetarea asupra miARN-urilor unice, mai multe studii au evaluat potențialul semnăturilor miARN ca biomarkeri pentru CAD, incluzând în principal miR-126, miR-223 și miR-197.^{130, 131}

Rezultatele prezentate aici subliniază potențialul mare al miARN-urilor ca biomarkeri CAD emergenti. Cu toate acestea, este încă nevoie de mai multe studii epidemiologice și clinice mai mari care să evalueze și să valideze aceste rezultate miARN.

lncRNA-urile

lncARN-urile sunt transcrise fie din regiuni intergenice, fie din introni ai secvențelor care codifică proteine, fie dintr-o catenă antisens de gene.¹⁰⁴ Spre deosebire de secvențele miARN, -secvența principală a lncARN-urilor este doar slab conservată. Se crede că numărul de lncARN din celule este de aproximativ 9000.¹³² Cu toate acestea, numărul de lncRNA-uri care au fost studiate în CAD este încă foarte limitat. În total, opt transcrieri diferite au fost evaluate ca potențiali biomarkeri, cu rezultate promițătoare.^{125 - 133} O analiză transcriptomică din 2015 a pacienților cu IC a arătat potențialul lncARN-urilor ca biomarkeri în CAD.¹³³ Niveluri mai ridicate de LIPCAR (ARN lung intergenic non-coding predicting cardiac remodeling) au fost asociate cu un risc mai mare de mortalitate cardiovasculară la pacienții cu IC, în plus față de factorii de risc tradiționali. Alte lncARN, inclusiv aHIF ANRIL, KCNQ1OT1, MIAT și MALAT1, au fost, de asemenea, raportate ca potențiali biomarkeri în HF. De interes deosebit este ARNlc ANRIL. ANRIL este codificat pe chromosome 9p21, regiunea genomică, care a fost identificată ca fiind cel mai semnificativ locus de susceptibilitate al CAD de către GWAS (vezi secțiunea despre biomarkerii genomice). Regiunea 9p21 este o regiune fără gene care codifică proteine adnotate și pentru o lungă perioadă de timp efortul din această regiune a fost necunoscut. Identificarea ANRIL a oferit posibile legături funcționale cu regiunea 9p21. Variantele genetice (SNP) identificate de GWAS perturbă site-ul de legare pentru factorul transcripțional STAT1 din gena ANRIL, ducând la o reglare în sus a ANRIL.¹⁰⁴ Alte studii care s-au concentrat pe rolul mecanicist al ANRIL au arătat o implicare în viabilitatea celulară, proliferare, aderență și apoptoză.¹⁰⁴

În 2015, lncRNA CoroMarker¹³⁴ și lncPPAR SS¹³⁵ au fost identificați ca biomarkeri predictivi pentru CAD. În ciuda acestui progres, originea celulară a lncRNA-urilor circulante este adesea neclară¹³⁶ și puține cunoștințe despre implicarea cauzală în boala de bază sunt disponibile în prezent.

ARN-uri circulare

Chiar dacă existența ARNnc-urilor este cunoscută de ceva timp, această clasă de ARNnc a câștigat interes doar recent ca potențiali biomarkeri.¹²⁰ Datorită stării lor circulare, aceste molecule de ARN sunt foarte stabile și prezintă o conservare evolutivă. CircRNA-urile pot fi detectate reproducibil la niveluri ridicate în sângele periferic și alte fluide corporale. Un studiu din 2016 a dezvoltat peste 9000 de circRNA candidat detectate în țesutul cardiac.¹³⁷ Cu toate acestea, reglementarea lor în CAD rămâne în principal neexplorată și studiile viitoare vor trebui să exploreze în continuare potențialul circRNA ca biomarkeri relevanți clinic.

După cum s-a raportat deja pentru evaluarea biomarkerilor ARNm/expresiei genelor, cercetarea asupra ARNnc-urilor trebuie, de asemenea, să se ocupe de o serie de provocări actuale din cauza factorilor preanalitici și analitici care influențează calitatea datelor.

Similar oricăror alți biomarkeri, este necesară utilizarea unor grupuri de control standardizate, grupuri tehnice independente la scară largă și grupuri de validare clinică. În plus, s-a demonstrat că alți factori influențează nivelurile de ARNnc. În special, medicamentele antiplachetare, heparina și tratamentul cu statine ar putea influența nivelurile circulante de miARN și cinetica de

eliberare.¹²⁵ O limitare majoră în biomarkerul ARNnc

cercetarea este lipsa actuală de standardizare a izolării eșantionului, ¹³⁸ tehnici de prelucrare și detecție, ¹³⁹ precum și controale endogene și exogene pentru normalizarea datelor. Pe măsură ce s-au găsit modificări și stabilități dependente de material ale nivelurilor de ARNnc în diferite materiale, cum ar fi plasmă, ser, urină și celule ¹⁴⁰ alegerea materialului trebuie, de asemenea, luată în considerare cu atenție.

Biomarkeri metabolomici

Metabolomica se bazează pe profilarea tuturor metaboliților cu masă moleculară mică prezenți în probele biologice. Majoritatea metaboliților sunt lipide (cum ar fi fosfolipide, glicerofosfolipide, sfingolipide), acilcarnitine, aminoacizi, amine biogene, hormoni, acizi biliari sau acizi grași. Comparativ cu alte tehnologii omice, există mai puțini metaboliți (3×10^3) decât există gene (2×10^4), transcripte ($> 10^6$), proteine ($> 10^6$) și proteine modificate post-tranlaționale ($> 10^7$). ¹⁴¹ Abordările metabolomice actuale pot evalua câteva sute de molecule, în funcție de platformă, dar nicio tehnologie nu poate măsura metabolismul complet. Pentru detectarea metaboliților noi sau a diferențelor dintre probe, se folosesc abordări nedirecționate care sunt efectuate prin rezonanță magnetică nucleară sau spectrometrie de masă, în timp ce abordările țintite folosesc panouri de metaboliți prespecificați (de exemplu, panoul metabolon sau kitul de metaboliți Biocrates). Evaluarea unui anumit metabolit izolat nu va fi pe deplin informativă și face dificilă interpretarea corectă. Cu toate acestea, profilurile metaboliților (cum ar fi un grup de metaboliți) pot îmbunătăți considerabil interpretarea unei căi metabolomice modificate, în special atunci când sunt combinate cu alte rezultate omice. ¹⁴²

În ceea ce privește CAD, abordările metabolomice au condus la identificarea metaboliților în mai multe căi cu potențial ca noi biomarkeri clinici. ¹⁴³, ¹⁴⁴ Metaboliții derivați din colină alimentară și L-carnitină au fost descriși ca având un rol în formarea leziunilor aortice la șoareci și riscul de CAD la om. ¹⁴⁵ Evaluând capacitățile discriminatorii ale metaboliților pentru CAD, Shah și colab., ¹⁴⁶ utilizând principalele analize ale componentelor, au identificat metaboliți de aminoacizi cu lanț ramificat și metaboliți ciclului ureei în asociere cu CAD. De interes deosebit este un studiu din 2016 care a integrat metabolomica țintită cu un ecran genetic imparțial și a identificat loci pe cromozomii 2q34 și 5q14.1 ca fiind asociați cu nivelurile plasmatice de metaboliți legate de metabolismul betainei, precum și cu un risc scăzut de CAD. ¹⁴⁵ Aceste date sugerează că metabolismul glicinei și ciclul ureei sunt potențiale căi metabolice implicate în CAD.

Deși în stadiu incipient în ceea ce privește biomarkerii pentru CAD, abordările metabolomice au un mare potențial în identificarea și utilizarea clinică a metaboliților în viitorul apropiat.

Alții: Biomarkeri proteomici și lipidomici

Există câteva alte domenii ale studiilor omice pentru care există un interes din ce în ce mai mare în domeniul biomarkerilor CAD. Un domeniu este proteomica, analiza repertoriului proteic al unui anumit tip de celule, bazată în principal pe tehnologiile de spectrometrie de masă. Proteomica oferă în mod unic perspective asupra bolilor, deoarece proteinele și funcțiile lor bioenzimatice determină în mare măsură diversitatea fenotipică. S-a estimat că peste 300.000 de specii de polipeptide umane sunt reprezentate în proteomul plasmatic uman. Un interes deosebit în cercetarea biomarkerilor proteomici sunt modificările posttranaționale, adică modificările proteinelor (cum ar fi fosforilarea, acetilarea

sau ubiquitinilarea) introduse covalent și/sau enzimatic în timpul sau după tranlație, care reglează activitatea, stabilitatea și plierea proteinelor.

În comparație cu alte abordări omice descrise anterior, doar o cantitate mică de studii de proteomică care vizează CAD au fost efectuate până în prezent. De exemplu, în probele urinare, peste 100 de peptide au fost descoperite la indivizii HF cu fracțiune de eiecție redusă. Combinația tuturor markerilor a discriminat cu precizie între pacienții cu IC și martorii, indicând faptul că proteomul urinar ar putea ajuta la îmbunătățirea diagnosticului și prognosticului IC. ¹⁴⁷ În plus, unele modificări posttranaționale, cum ar fi glicozilarea, au fost deja evaluate ca potențiali biomarkeri în CAD. ¹⁰⁰

Lipidomica, evaluarea colecției complete de lipide, poate fi determinată și prin spectrometrie de masă sau tehnologii de rezonanță magnetică nucleară și este un alt domeniu omic în curs de dezvoltare. Lipidele plasmatice sunt solubilizate și dispersate prin asocierea lor cu grupuri specifice de proteine, de exemplu, cu albumină sau lipoproteine plasmatice. ¹⁴⁸ Diversitatea structurală a lipidelor este oglindită de variația enormă a funcției lor fiziologice. ¹⁴⁸ Deoarece lipidele precum HDL-C, LDL-C și Lp(a) sunt molecule importante implicate în fiziologia CAD, examinarea tuturor formelor de lipide și a metabolismului lipidic este de cel mai mare interes în cercetarea biomarkerilor CAD.

Într-un studiu amplu al subiecților CAD cu urmărire pe termen lung, specii distincte de ceramide (o familie de molecule de lipide ceroase) au fost asociate semnificativ cu un rezultat fatal, ¹⁴⁸ oferind dovezi că ceramidele pot fi biomarkeri utili, independent de factorii de risc tradiționali. Interesant este că acest studiu a investigat și efectul terapiei hipolipemiente asupra nivelului de lipide. Simvastatina a redus ceramidele plasmatice în linii mari cu aproximativ 25%, dar nu au fost observate modificări ale ceramidelor în grupul tratat cu ezetimib. Deficiența PCSK9 a fost asociată în mod semnificativ cu scăderea LDL-C (-13%), însoțită de o reducere semnificativă cu 20% a ceramidelor asociate riscului rezultatului CAD. ¹⁴⁹

O prezentare generală a tuturor biomarkerilor legați de CAD cronică este oferită în Fig. 9.3.

CONCLUZII

În ultimii ani, cercetarea biomarkerilor a îmbunătățit stratificarea riscului la pacienții cu CAD. Deși utilizarea unor markeri stabili, cum ar fi NT-proBNP și troponinele cardiace este recomandată în ghidurile pentru diagnosticul IC și sindromul coronar acut, determinarea biomarkerilor la pacienții cu angina pectorală stabilă și CAD cronică nu este recomandată în rutina clinică, în afară de determinarea profilurilor lipidice.

Au fost identificați mai mulți biomarkeri emergenti, inclusiv semnăturile expresiei genelor și ARN-uri necodificatoare, iar câțiva sunt pe cale de a fi traduși în utilitate clinică. Cu toate acestea, mai multe aspecte merită îngrijire mai detaliată, de la proiectarea și materialul adecvat al studiului la metode analitice, standardizări și, cel mai important, validarea în studii independente și la scară largă.

Pentru a ajunge la aplicarea clinică a unui biomarker, întrebările centrale despre potențialul clinic trebuie evaluate așa cum au subliniat de Morrow și de Lemos: ¹⁵⁰

- (1) Poate clinicianul să măsoare biomarkerul?
- (2) Biomarkerul adaugă informații noi?
- (3) Ajută biomarkerul clinicianul să gestioneze pacienții?

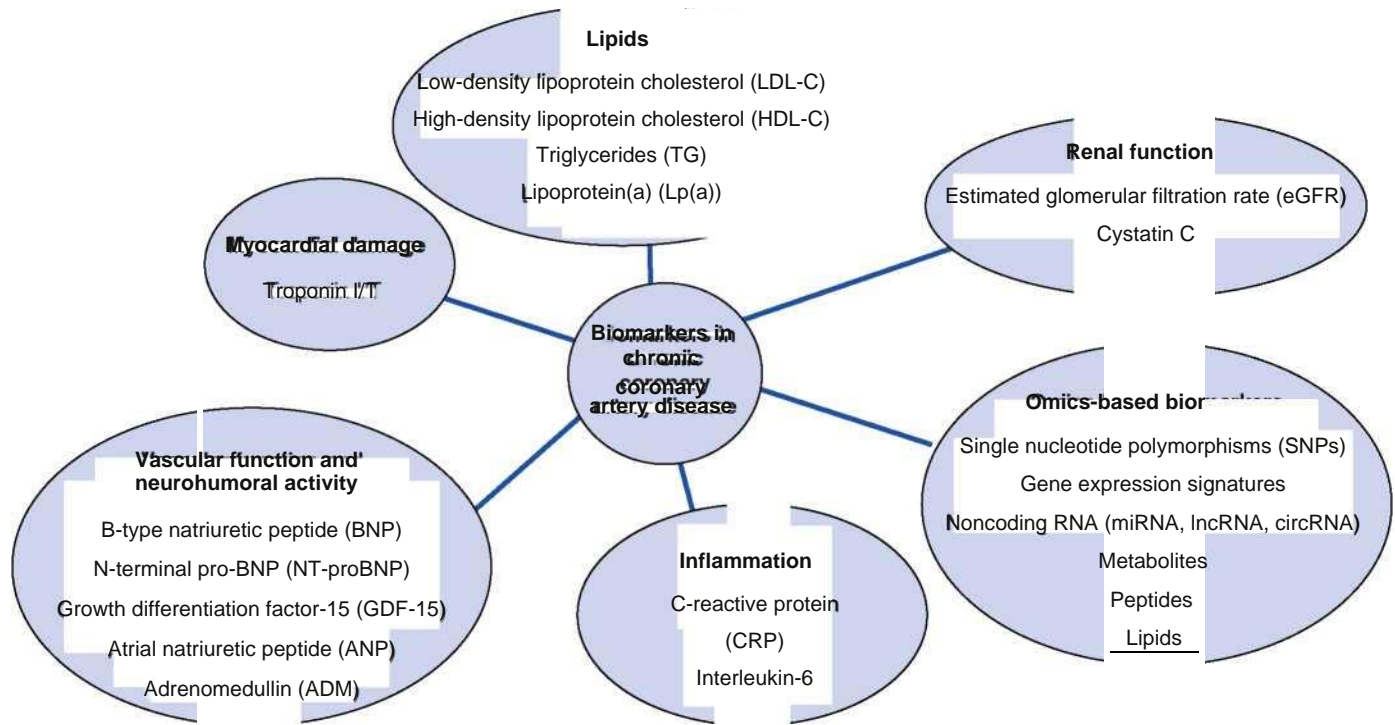


FIG. 9.3 Established and novel biomarkers in chronic coronary artery disease. *circRNA*, Circular RNA; *lncRNA*, long noncoding RNA; *miRNA*, microRNA.

Referințe

1. Medicină USNLO: Medical Subject Headings. <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>.
2. Grupul de lucru privind definițiile biomarkerilor: Biomarkeri și efectele surogat: definiții preferate și cadru conceptual, *Clin Pharmacol Ther* 69:89, 2001.
3. Jaffe AS: Troponinele ca biomarkeri ai leziunilor cardiace. <http://www.uptodate.com/contents/troponins-as-biomarkers-of-cardiac-injury?source=preview&search=Troponin&anchor=H36#H1>.
4. Graving J, Smedsruud MK, Omland T și colab.: Teste de troponine sensibile și peptidă natriuretică de tip N-terminal pro-B în sindromul coronarian acut: predicția leziunilor coronariene semnificative și prognosticul pe termen lung, *Am Heart J* 165:716, 2013.
5. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, et al.: Mușchiul scheletic bolnav: o sursă noncardiacă de concentrații circulante crescute de troponină T cardiacă, *J Am Coll Cardiol* 58:1819, 2011.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, *N Engl J Med* 351:1296, 2004.
7. Kavsak PA, MacRae AR, Yerna MJ, Jaffe AS: Utilitatea analitică și clinică a unui test de troponină cardiacă I de ultimă generație, foarte sensibil, pentru detectarea precoce a leziunilor miocardice, *Clin Chem* 55:573, 2009.
8. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K și colab.: Validarea analitică a unui test de troponină cardiacă de înaltă sensibilitate T, *Clin Chem* 56:254, 2010.
9. Apple FS: Un nou sezon pentru testele troponinei cardiace: este timpul să păstrăm un punctaj, *Clin Chem* 55:1303, 2009.
10. Apple FS, Ler R, Murakami MM: Determinarea a 19 valori ale troponinei cardiace I și T test 99th procent dintr-o populație comună probabil sănătoasă, *Clin Chem* 58:1574, 2012.
11. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E și colab.: Detectarea leziunilor miocardice la pacienții cu angină instabilă folosind un nou test de troponină cardiacă cu nanoparticule I: observații din procesul PROTECT-TIMI 30, *Am Heart J* 158:386, 2009.
12. Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S: Nivelurile plasmatice normale ale troponinei cardiace I măsurate prin testul prototipului de acces la troponina cardiacă I cu sensibilitate ridicată și impactul asupra diagnosticului ischemiei miocardice, *J Am Coll Cardiol* 54:1165, 2009.
13. Januzzi Jr JL, Bamberg F, Lee H și colab.: Concentrații de troponină T de înaltă sensibilitate la pacienții cu durere toracică acută evaluată cu tomografie computerizată cardiacă, *Circulation* 121:1227, 2010.
14. Diamond GA, Kaul S: Cum ar interpreta reverendul Bayes troponina de înaltă sensibilitate? *Circulație* 121:1172, 2010.
15. Neumann JT, Sorensen NA, Schwemer T și colab.: Diagnostic of myocardial infarct using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm, *JAMA Cardiol* 1:397, 2016.
16. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, și colab.: Troponina și evenimentele cardiace în boala cardiacă ischemică stabilă și diabet, *N Engl J Med* 373:610, 2015.
17. Omland T, Pfeiffer MA, Solomon SD și colab.: Valoarea prognostică a troponinei cardiace I măsurată cu un test extrem de sensibil la pacienții cu boală coronariană stabilă, *J Am Coll Cardiol* 61:1240, 2013.
18. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, și colab.: A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease, *N Engl J Med* 361:2538, 2009.
19. Blankenbregt S, Salomaa V, Makarova N, et al.: Troponina I și predicția riscului cardiovascular în populația generală: consorțiul Biomarker, *Eur Heart J* 37:2428, 2016.
20. Wang TJ, Larson MG, Levy D și colab.: Nivelurile plasmatice de peptidă natriuretică și riscul de -evenimente cardiovasculare și deces, *N Engl J Med* 350:655, 2004.
21. Mahadavan G, Nguyen TH, Horowitz JD: Peptida natriuretică cerebrală: un biomarker pentru toate bolile cardiace? *Curr Opin Cardiol* 29:160, 2014.
22. Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG și colab.: Precursorul peptidei natriuretice ale creierului (BNP) este forma imunoreactivă majoră a BNP la pacienții cu insuficiență cardiacă, *Clin Chem* 53:866, 2007.
23. Semenov AG, Postnikov AB, Tamm NN și colab.: Procesarea peptidei natriuretice pro-creier este suprimată prin O-glicozilare în regiunea apropiată de locul de clivaj, *Clin Chem* 55:489, 2009.
24. Halim SA, Newby LK, Ohman EM: Biomarkeri în studiile clinice cardiovasculare: trecut, prezent, viitor, *Clin Chem* 58:45, 2012.
25. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM și colab.: Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgență al insuficienței cardiace, *N Engl J Med* 347:161, 2002.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD și colab.: Orientări 2016 ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice: Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC, *Eur J Heart Fail* 18:891, 2016.
27. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ și colab.: Peptida natriuretică de tip B și riscul de evenimente cardiovasculare și deces la pacienții cu angină stabilă: rezultate din studiul AtheroGene, *J Am Coll Cardiol* 47:552, 2006.
28. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease, *Lancet* 362:316, 2003.
29. Kragelund C, Gronning B, Kober L și colab.: Peptida natriuretică de tip N-terminal pro-B și mortalitatea pe termen lung în boala coronariană stabilă, *N Engl J Med* 352:666, 2005.
30. Schnabel RB, Schulz A, Messow CM și colab.: Abordarea cu markeri multipli a stratificării riscului la pacienții cu boală coronariană stabilă, *Eur Heart J* 31:3024, 2010.
31. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA și colab.: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu boală coronariană stabilă: procesul PEACE, *J Am Coll Cardiol* 50:205, 2007.
32. van Kimmenade RR, Januzzi Jr JL: Emerging biomarkers in heart failure, *Clin Chem* 58:127, 2012.
33. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A: Test imunoluminometric pentru mediul peptidei natriuretice pro-atrial în plasma umană, *Clin Chem* 50:234, 2004.
34. Katan M, Fluri F, Schuetz P și colab.: Peptida natriuretică pro-atrială Midregional și rezultatul la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut, *J Am Coll Cardiol* 56:1045, 2010.
35. Khan SQ, Dhillon O, Kelly D și colab.: Peptida natriuretică de tip B plasmă N-terminală ca indicator al supraviețuirii pe termen lung după infarctul miocardic acut: comparație cu peptida natriuretică pro-atrială media regională din plasmă: studiul LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide: 1251 Cardiol, *J Am Collol*.
36. Masson S, Latini R, Carbonieri E și colab.: Valoarea predictivă a fragmentelor precursorare stabile de peptide vasoactive la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: date din studiul GISSI-insuficiență cardiacă (GISSI-HF), *Eur J Heart Fail* 12:338, 2010.
37. Colucci WS, Chen HH: Măsurarea peptidei natriuretice în insuficiența cardiacă. <http://www.uptodate.com/contents/natriuretic-peptide-measurement-in-heart-failure?source=machineLearning&search=BNP&selectedTitle=1%7E150§ionRank=1&anchor=H4#H4>.
38. Colucci WS: oxid nitric, alți hormoni, citokine și chemokine în insuficiența cardiacă. <http://www.uptodate.com/contents/nitric-oxide-other-hormones-cytokines-and-chemokines-in-insuficientia-cardiacă?source=machineLearning&search=adrenomedullin&selectedTitle=1%7E10§ionRank=1&anchor=H14#H14>.
39. Neumann JT, Tzikas S, Funke-Kaiser A, și colab.: Asocierea MR-proadrenomedullinei cu factori de risc cardiovascular și boli cardiovasculare subclinice, *Atherosclerosis* 228:451, 2013.
40. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A: Măsurarea proadrenomedullinei regionale medii în plasmă cu un test imunoluminometric, *Clin Chem* 51:1823, 2005.
41. Maisel A, Mueller C, Nowak R și colab.: Markeri pro-hormoni din regiunea mijlocie pentru diagnostic și prognostic în dispneea acută: rezultate din studiul BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure), *J Am Coll Cardiol* 55:2062, 2010.
42. Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, et al.: Midregional proadrenomedullin pentru predicția evenimentelor cardiovasculare în boala coronariană: rezultate din studiul AtheroGene, *Clin Chem* 58:226, 2012.
43. Funke-Kaiser A, Mann K, Colquhoun D, și colab.: Proadrenomedullina regională și schimbarea sa prezice evenimentele coronariene majore recurente și insuficiență cardiacă la pacienții cu boală coronariană stabilă: studiul LIPID, *In J Cardiol* 172:411, 2014.
44. Klok FA, Surie S, Kempf T și colab.: Un algoritm de diagnostic neinvaziv simplu pentru excluderea hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice la pacienții după embolism pulmonar acut, *Thromb Res* 128:21, 2011.
45. Corre J, Hebraud B, Bourin P: Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med* 2:946, 2013.
46. Kempf T, Eden M, Strelau J, și colab.: Factorul de creștere transformator- factor de diferențiere de creștere a membrului superfamiliei beta-15 protejează inima de leziuni de ischemie/reperfuție, *Circ Res* 98:351, 2006.
47. Baessler A, Strack C, Rousseva E, et al.: Growth-differentiation factor-15 îmbunătățește reclassificarea pentru diagnosticul de insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție normală în obezitatea morbidă, *Eur J Heart Fail* 14:1240, 2012.

48. Brown DA, Breit SN, Buring J și colab.: Concentrația în plasmă a citokinei-1 inhibitoare de macrofage și riscul de evenimente cardiovasculare la femei: un studiu de caz-control imbricat *Lancet* 359:2159, 2002.
49. Kempf T, Sinning JM, Quint A și colab.: Factorul de diferențiere de creștere-15 pentru stratificarea riscului la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă: rezultate din studiul AtheroGene, *Circ Cardiovasc Genet* 2:286, 2009.
50. Schopfer DW, Ku IA, Regan M, Whoolley MA: factor de diferențiere de creștere 15 și evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă (Studiul inimii și sufletului), *Am Heart J* 167:186-192, 2014, el.
51. Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP și colab.: Factorul de diferențiere de creștere 15 în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată vs. redusă, *Eur J Heart Fail* 18:81, 2016.
52. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al.: Asocierea ratei estimate de filtrare glomerulară și albuminurie cu toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară în cohorte populației generale: o meta-analiză colaborativă, *Lancet* 375:2073, 2010.
53. Mule G, Nardi E, Guarino L și colab.: Aldosteronul plasmatic și relația sa cu masa ventriculară stângă la pacienții hipertensivi cu boală cronică de rinichi în stadiu incipient, *Hypertens Res* 38:276, 2015.
54. Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases, *N Engl J Med* 336:1066, 1997.
55. Gremmel T, Muller M, Steiner S, și colab.: Boala cronică de rinichi este asociată cu activarea crescută a plăcii și cu un răspuns slab la terapia antiplachetă, *Nephrol Dial Transplant* 28:2116, 2013.
56. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, și colab.: Estimarea ratei de filtrare glomerulară din creatina serică și cistatina C, *N Engl J Med* 367:20, 2012.
57. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al.: Nivelul funcției renale ca factor de risc pentru rezultatele cardiovasculare aterosclerotice în comunitate, *J Am Coll Cardiol* 41:47, 2003.
58. Reis SE, Olson MB, Fried L și colab.: Insuficiența renală ușoară este asociată cu boala arterei coronare angiografice la femei, *Circulation* 105:2826, 2002.
59. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, și colab.: Scăderea intensă a lipidelor cu atorvastatină la pacienții cu boală coronariană și boală cronică de rinichi: studiul TNT (Treating to New Targets), *J Am Coll Cardiol* 51:1448, 2008.
60. James S, Budaj A, Aylward P, et al.: Ticagrelor versus clopidogrel în acute coronary syndromes în relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial, *Circulation* 122:1056, 2010.
61. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al.: 2013 ESC ghiduri privind managementul bolii coronariene stabile: Grupul operativ pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 34:2949, 2013.
62. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA: Actualizare privind cistatina C: incorporare în practica clinică, *Am J Kidney Dis* 62:595, 2013.
63. Keller T, Messow CM, Lubos E și colab.: Cistatina C și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu boală coronariană și funcție renală normală sau ușor redusă: rezultate din studiul AtheroGene, *Eur Heart J* 30:314, 2009.
64. Manzano-Fernandez S, Flores-Blanco PJ, Perez-Calvo JI și colab.: Comparare a predicției riscului cu ecuațiile CKD-EPI și MDRD în insuficiența cardiacă acută decompensată, *J Card Fail* 19:583, 2013.
65. Waldeyer C, Karakas M, Scheurle C și colab.: Valoarea predictivă a diferitelor ecuații pentru estimarea ratei de filtrare glomerulară la pacienții cu boală coronariană - rezultate din studiul AtheroGene, *Int J Cardiol* 221:908, 2016.
66. Goldstein JL, Brown MS: Un secol de colesterol și coronare: de la plăci la gene la statine, *Cell* 161:161, 2015.
67. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, și colab.: Postul nu este necesar în mod obișnuit pentru determinarea unui profil lipidic: implicații clinice și de laborator, inclusiv marcarea la punctele de reducere a concentrației de lipide - o declarație de consens comun de la Societatea Europeană de Ateroscleroză și Federația Europeană de Chimie Clinică și Medicină de Laborator, *Eur Heart J* 146, 2191437.
68. Baigent C, Keech A, Kearney PM și colab.: Eficacitatea și siguranța tratamentului pentru scăderea colesterolului: meta-analiză prospectivă a datelor de la 90.056 de participanți în 14 studii randomizate cu statine, *Lancet* 366:1267, 2005.
69. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, și colab.: Efectul terapiei cu rosuvastatină asupra stenozei arterei coronare evaluat prin angiografie coronariană cantitativă: un studiu pentru a evalua efectul rosuvastatinei asupra sarcinii ateromului coronarian derivat din ultrasunete intravasculare, *Circulation* 117:20458, 2004.
70. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129: S1, 2014.
71. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP: Lipoproteine de înaltă densitate și boala coronariană: terapii curente și viitoare, *J Am Coll Cardiol* 55:1283, 2010.
72. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M și colab.: Plasma HDL colesterol și riscul de infarct miocardic: un studiu de randomizare Mendelian, *Lancet* 380:572, 2012.
73. Investigatorii AIM-HIGH, Boden WE, Probstfield JL, și colab.: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensă cu statine, *N Engl J Med* 365:2255, 2011.
74. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M și colab.: Efectele dalcetapril la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent, *N Engl J Med* 367:2089, 2012.
75. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, et al.: 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituit de reprezentanți ai 10 societăți europene de prevenire a bolilor cardiovasculare) și dezvoltat cu contribuția specială a societăților europene în prevenirea bolilor cardiovasculare. & Reabilitare (EACPR), *Eur J Prev Cardiol* 23, 2016. NP1.
76. Rosenson RS: Puzzle-ul lipoproteinelor de înaltă densitate: de ce epidemiologia clasică, epidemiologia genetică și studiile clinice sunt în conflict? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36:777, 2016.
77. Genetica infarctului miocardic, CARDIOGRAM Exome Consortium Investigators, Stitzel NO, et al.: Variația de codare în ANGPTL4, LPL și SVEP1 și riscul de boală coronariană, *N Engl J Med* 374:1134, 2016.
78. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM și colab.: Randomizarea mendeliană a lipidelor din sânge pentru boala cardiacă coronară, *Eur Heart J* 36:539, 2015.
79. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG: Lipoproteine (a) crescute genetic și risc crescut de infarct miocardic, *JAMA* 301:2331, 2009.
80. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC și colab.: Variante genetice asociate cu nivelul de lipoproteine Lp(a) și boala coronariană, *N Engl J Med* 361:2518, 2009.
81. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K și colab.: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status, *Eur Heart J* 31:2844, 2010.
82. Kraft HG, Lingenhel A, Kochl S, și colab.: Apolipoprotein(a) kringle IV numărul repetat prezice riscul de boală coronariană, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:713, 1996.
83. Yousof O, Mohanty BD, Martin SS și colab.: Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate și boli cardiovasculare: o credință hotărâtă sau o legătură evazivă? *J Am Coll Cardiol* 62:397, 2013.
84. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW și colab.: Markerii ai inflamației și bolilor cardiovasculare: aplicare în practica clinică și de sănătate publică: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Centers for Disease Control and Prevention și American Heart Association, *Circulation* 107:499, 2003.
85. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS și colab.: Proteina C reactivă genetică și boala vasculară ischemică, *N Engl J Med* 359:1897, 2008.
86. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA și colab.: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C-reactivă crescută, *N Engl J Med* 359:2195, 2008.
87. Elliott P, Chambers JC, Zhang W și colab.: Loci genetici asociați cu nivelurile proteinei C-reactive și riscul de boală coronariană, *JAMA* 302:37, 2009.
88. Jansen H, Samani NJ, Schunkert H: Studii de randomizare mendeliană în boala arterei coronare, *Eur Heart J* 35:1917, 2014.
89. Morrow DA: Proteina C-reactivă în bolile cardiovasculare. <http://www.uptodate.com/contents/c-proteina-reactiva-in-boala-cardiovasculara?source=machineLearning&search=proteina+C-reactiva&selectedTitle=2%7E150§ionRank=1&anchor=H5#H5>.
90. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S și colab.: Relația markerilor de inflamație (proteina C-reactivă, fibrinogenul, factorul von Willebrand și numărul de leucocite) și terapia cu statine cu mortalitatea pe termen lung la pacienții cu boală coronariană dovedită angiografic, *Am J Cardiol* 89:901.
91. Koenig W: Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate și boala aterosclerotică: de la predicția îmbunătățită a riscului la terapia ghidată de risc, *Int J Cardiol* 168:5126, 2013.
92. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, și colab.: Semnificația prognostică a Centers for Disease Control/American Heart Association de înaltă sensibilitate a proteinei C-reactive puncte de tăiere pentru cardiovasculă și alte rezultate la pacienții cu boală coronariană stabilă, *Circulation* 115:1528, 2007.
93. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M și colab.: Impactul comparativ al biomarkerilor multipli și al peptidei natriuretice N-terminale pro-creier în contextul factorilor de risc convenționali pentru predicția evenimentelor cardiovasculare recurente în Studiul de evaluare a prevenirii rezultatelor cardiace (HOPE), *Circulation* 114:201, 2006.
94. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS și colab.: Căile receptorilor interleukin-6 în boala coronariană: o meta-analiză colaborativă a 82 de studii, *Lancet* 379:1205, 2012.
95. Consorțiul de analiză ale randomizării mendeliane a receptorului de interleukin-6: Receptorul de interleukin-6 ca țintă pentru prevenirea bolii coronariene: o analiză de randomizare mendeliană, *Lancet* 379:1214, 2012.
96. Wilson PW: Prezentare generală a echivalentelor de risc și a factorilor de risc stabiliți pentru bolile cardiovasculare. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-equivalents-and-established-risk-factors-pentru-bolile-cardiovasculare?source=machineLearning&search=il-6&selectedTitle=2%7E150§ionRank=1&anchor=H835935#H835935>.
97. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, și colab.: Evaluarea biomarkerilor multipli ai stresului cardiovascular pentru predicția riscului și ghidarea terapiei medicale la pacienții cu boală coronariană stabilă, *Circulation* 125:233, 2012.
98. Tonkin AM, Blankenberg S, Kirby A și colab.: Biomarkeri în boala coronariană stabilă, modularea lor și riscul cardiovascular: studiul biomarkerului LIPID, *Int J Cardiol* 201:499, 2015.
99. Valdes AM, Glass D, Spector TD: Tehnologii Omics și studiul îmbătăririi umane, *Nat Rev Genet* 14:601, 2013.
100. Hoefler IE, Steffens S, Ala-Korpela M, și colab.: Novel methodologies for biomarker discovery în atherosclerosis, *Eur Heart J* 36:2635, 2015.
101. Zeller T, Blankenberg S, Diemert P: Studii de asociere la nivel de genom în bolile cardiovasculare - o actualizare 2011, *Clin Chem* 58:92, 2012.
102. Kessler T, Vilne B, Schunkert H: Impactul studiilor de asociere la nivel de genom asupra patofiziologiei și terapiei bolilor cardiovasculare, *EMBO Mol Med* 8:688, 2016.
103. Chen HH, Almontashiri NA, Antoine D, Stewart AF: Genomica funcțională a locusului 9p21.3 pentru ateroscleroză: claritate sau confuzie? *Curr Cardiol Rep* 16:502, 2014.
104. Boon RA, Jae N, Holdt L, Dimmel S: ARN-uri lungi noncoding: de la genetica clinică la ținte terapeutice? *J Am Coll Cardiol* 67:1214, 2016.
105. Smith JA, Ware EB, Middha P, și colab.: Aplicații curente ale scorurilor de risc genetic la rezultatele cardiovasculare și fenotipurile subclinice, *Curr Epidemiol Rep* 2:180, 2015.
106. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al.: Predicția riscului genetic și o strategie de screening de risc în 2 etape pentru boala coronariană, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:2261, 2013.
107. Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL și colab.: Scururi de risc genetic multilocus pentru predicția bolilor coronariene, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:2267, 2013.
108. Weijmans M, de Bakker PI, van der Graaf Y, și colab.: Valoarea incrementală a unui scor de risc genetic pentru predicția de noi evenimente vasculare la pacienții cu boală vasculară manifestă clinic, *Atherosclerosis* 239:451, 2015.
109. Siemeling MA, Zeller T: Biomarkeri ai bolii coronariene: promisiunea transcriptomului, *Curr Cardiol Rep* 16:513, 2014.
110. Sinning C, Zengin E, Zeller T și colab.: Biomarkeri candidați în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă și conservată, *Biomarkers* 20:258, 2015.
111. Jackson CE, Haig C, Welsh P și colab.: Valoarea prognostică și clinică incrementală a biomarkerilor noi multipli în insuficiența cardiacă, *Eur J Heart Fail*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.543>.
112. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS și colab.: Distribuția și corelațiile clinice ale ST2 solubil al membrului familiei receptorilor de interleukine în studiul Framingham Heart Study, *Clin Chem* 58:1673, 2012.
113. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, et al.: Soluble ST2 prezice SBP crescut în comunitate, *J Hypertens* 31:1431, 2013.
114. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG și colab.: Utilitatea prognostică a biomarkerilor noi ai stresului cardiovascular: Studiul Framingham Heart, *Circulation* 126:1596, 2012.
115. Sinnavee PR, Donahue MP, Grass P, și colab.: Modelele de expresie genetică în sângele periferic se raportează la extinderea bolii arterei coronare, *PLoS One* 4:e7037, 2009.
116. Joehanes R, Ying S, Huan T și colab.: Semnături de expresie genică ale bolii coronariene, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:1418, 2013.
117. Elashoff MR, Wingrove JA, Beineke P, și colab.: Dezvoltarea unui algoritim de exprimare a genelor pe bază de sânge pentru evaluarea bolii coronariene obstructive la pacienții non-diabetici, *BMC Med Genomics* 4:26, 2011.
118. Thomas GS, Voros S, McPherson JA și colab.: Un test de expresie genetică pe bază de sânge pentru boala coronariană obstructivă testat la pacienții simptomatici nediabetici trimiși pentru imagistica de perfuzie miocardică studiul COMPASS, *Circ Cardiovasc Genet* 6:154, 2013.
119. Kaudewitz D, Zampetaki A, Mayr M: Biomarkeri MicroARN pentru boala coronariană? *Curr Atheroscler Rep* 17:70, 2015.
120. Memczak S, Papavasileiou P, Peters O, Rajewsky N: Identificarea și caracterizarea ARN-urilor circulare ca o nouă clasă de biomarkeri prezente în sângele uman, *PLoS One* 10:e0141214, 2015.
121. van Rooij E: Arta cercetării microARN, *Circ Res* 108:219, 2011.
122. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM și colab.: MicroARN circulant ca markeri stabili pe bază de sânge pentru detectarea cancerului, *Proc Natl Acad Sci USA* 105:10513, 2008.
123. Schulte C, Zeller T: Diagnosticare și terapie pe bază de microARN în bolile cardiovasculare - rezumarea faptelor, *Cardiovasc Diagn Ther* 5:17, 2015.
124. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V: Gena heterocronică C. elegans lin-4 codifică ARN-uri mici cu complementariitate antisens cu lin-4, *Cell* 75:843, 1993.
125. Busch A, Eken SM, Maedgessell L: Valoarea de screening prospectivă și terapeutică a ARN-ului non-coding ca biomarkeri în bolile cardiovasculare, *Ann Transl Med* 4:236, 2016.
126. Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, și colab.: MicroARN-urile circulante prezic puternic moartea cardiovasculară la pacienții cu boală coronariană - rezultate din studiul amplu AtheroGene, *Eur Heart J*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw/ehw>
127. Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW, și colab.: MicroARN circulant ca markeri candidați pentru a distinge insuficiența cardiacă la pacienții cu respirație, *Eur J Heart Fail* 15:1138, 2013.
128. Luo P, He T, Jiang R, Li G: MicroRNA-423-5p vizează transfera O-GlcNAc pentru a induce apoptoză în cardiomiocite, *Mol Med Rep* 12:1163, 2015.

129. Luo P, Zhang W: MicroRNA4235p mediază apoptoza indusă de H_2O_2 în cardiomiocite prin transferază OGlcNAc, *Mol Med Rep* 14:857, 2016.
130. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L și colab.: Studiu prospectiv asupra microARN-urilor circulante și riscul de infarct miocardic, *J Am Coll Cardiol* 60:290, 2012.
131. Schulte C, Molz S, Appelbaum S și colab.: miRNA-197 și miRNA-223 prezic moartea cardiovasculară într-o cohortă de pacienți cu boală arterială coronariană simptomatică, *PLoS One* 10:e0145930, 2015.
132. Pennisi E: Genomica. Proiectul ENCODE scrie un elogiu pentru ADN nedorit, *Science* 337:1159, 2012.
133. Archer K, Broskova Z, Bayoumi AS și colab.: Long non-coding ARNs as master regulators in cardiovascular diseases, *Int J Mol Sci* 16:23651, 2015.
134. Yang Y, Cai Y, Wu G și colab.: Plasma long non-coding ARN, CoroMarker, un biomarker nou pentru diagnosticul bolii coronariene, *Clin Sci (Lond)* 129:675, 2015.
135. Cai Y, Yang Y, Chen X și colab.: Circulating „LncPPARdelta” din monocite ca biomarker nou pentru bolile coronariene, *Medicine* 95:e2360, 2016.
136. Skroblin P, Mayr M: „Going long”: ARN-uri lungi necodificatoare ca biomarkeri, *Circ Res* 115:607, 2014.
137. Werfel S, Nothjunge S, Schwarzmayr T și colab.: Caracterizarea ARN-urilor circulare în inimile umane, de șoarece și de șobolan, *J Mol Cell Cardiol* 98:103, 2016.
138. Hantzsch M, Tolios A, Beutner F și colab.: Comparație între tuburile de conservare a ARN din sânge integral și kiturile de extracție a ARN de generație nouă pentru analiza profilurilor ARNm și MiARN, *PLoS One* 9:e113298, 2014.
139. Schwarzenbach H, da Silva AM, Calin G, Pantel K: Strategii de normalizare a datelor pentru cuantificarea microARN, *Clin Chem* 61:1333, 2015.
140. Chen X, Ba Y, Ma L și colab.: Caracterizarea microARN-urilor în ser: o nouă clasă de biomarkeri pentru diagnosticarea cancerului și a altor boli, *Cell Res* 18:997, 2008.
141. Atzler D, Schwedhelm E, Zeller T: Genomica integrată și metabolica în nefrologie *Nephrol Dial Transplant* 29:1467, 2014.
142. Marcinkiewicz-Siemion M, Ciborowski M, Kretowski A, și colab.: Metabolomics-O ușă larg deschisă către tratamentul personalizat în insuficiența cardiacă cronică? *Int J Cardiol* 219:156, 2016.
143. Roberts LD, Gerszten RE: Toward new biomarkers of cardiometabolic diseases, *Cell Metab* 18:43, 2013.
144. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ și colab.: Metabolismul florei intestinale a fosfatidilcolinei promovează bolile cardiovasculare, *Nature* 472:57, 2011.
145. Hartiala JA, Tang WH, Wang Z, și colab.: Studiul de asociere la nivel de genom și metabolica ținută identifică asocierea specifică sexului a CPS1 cu boala coronariană, *Nat Commun* 7:10558, 2016.
146. Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ și colab.: Asocierea unui profil metabolic al sângelui periferic cu boala arterei coronariene și riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare, *Circ Cardiovasc Genet* 3:207, 2010.
147. Rossing K, Bosselmann HS, Gustafsson F și colab.: Studiu pilot de proteomică urinară pentru descoperirea și diagnosticarea biomarkerilor în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție redusă, *PLoS One* 11:e0157167, 2016.
148. Quehenberger O, Dennis EA: The human plasma lipidome, *N Engl J Med* 365:1812, 2011.
149. Tarasov K, Ekroos K, Suoniemi M și colab.: Lipidele moleculare identifică riscul cardiovascular și sunt reduse eficient de deficiența de simvastatină și PCSK9, *J Clin Endocrinol Metab* 99:E45, 2014.
150. Morrow DA, de Lemos JA: Criterii de referință pentru evaluarea noilor biomarkeri cardiovasculari, *Circulation* 115:949, 2007.



INTRODUCTION, 114

INDICATIONS FOR
ELECTROCARDIOGRAPHIC
TESTING, 114Intraventricular Conduction Delays,
114

Ventricular Ectopy, 116

Persistent and New Q Waves, 116

EXERCISE TREADMILL TESTING, 117

Historical Perspective, 117

The Physiology of Exercise, 117

TECHNICAL ASPECTS OF STRESS
TESTING, 118

Subject Preparation, 118

Patient Selection, 118 Monitoring
During Exercise, 119 Termination of
the Test, 120 Supervision of the
Test, 120STRESS TESTING IN PATIENTS
WITH CORONARY ARTERY

DISEASE, 120 ST Depression, 122

ST Elevation, 122

Bundle Branch Block, 123

T-Wave Changes, 123 Arrhythmias,
123

PROGNOSIS, 123

Exercise Capacity, 124

Heart Rate Response, 124

Blood Pressure Response, 124

ECG Changes, 124

Duke Treadmill Score, 124

Silent Ischemia, 124

THERAPEUTIC EFFICACY, 125

Women, 126

PREOPERATIVE EVALUATION FOR
NONCARDIAC SURGERY, 126

CONCLUSIONS, 126

REFERENCES, 127

INTRODUCERE

Electrocardiograma (ECG) cu 12 derivații a rămas instrumentul standard de evaluare inițială la pacienții cu afecțiuni cardiace ischemice și electrofiziologice suspectate sau cunoscute timp de mai bine de jumătate de secol. Odată cu prima descriere a galvanometrului cu corzi de către Einthoven la începutul secolului al XX-lea, activitatea electrică a inimii umane a putut fi reprezentată direct într-un format interpretabil. ¹ Progresele în tehnologia ECG și interpretarea clinică au permis acestui test simplu să rămână un instrument important în evaluarea pacienților cu ischemie acută, aritmii, anomalii genetice și boală coronariană cronică (CAD).

Progresele tehnologice au adus, de asemenea, multiple instrumente noi pentru evaluarea structurii și funcției cardiace, cum ar fi ecocardiografia și imagistica prin rezonanță magnetică. Cu toate acestea, ECG rămâne procedura cea mai utilizată pentru evaluarea stării cardiace, iar interpretarea ECG competentă - permite o metodă rentabilă pentru a evita supratestarea și pentru a facilita recunoașterea precoce a condițiilor potențial periculoase.

INDICAȚII PENTRU TESTELE
ELECTROCARDIOGRAFICE

Ghidurile Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) pentru electrocardiografie - subliniază utilizarea adecvată a ECG la pacienții cu boală coronariană cunoscută ² (**Tabelul 10.1**). Indicațiile de clasa I sunt date pacienților supuși evaluării inițiale, celor cărora li s-a prescris o terapie farmacologică continuă despre care se știe că produc modificări ECG și celor cu semne sau simptome noi (**Caseta 10.1**). Boala coronariană este o afecțiune cronică și se știe că pacienții au progresie clinică în absența simptomelor sau exacerbărilor. Ghidurile sugerează că este necesară evaluarea ECG periodică a pacienților cu afecțiuni cardiace cronice. În absența simptomelor, acest interval nu ar trebui să fie mai frecvent decât la fiecare 4 luni și probabil să nu fie mai lung decât anual. ² Intervalul cel mai potrivit variază în funcție de pacient, în funcție de vârstă, severitatea bolii și progresia

naturală cunoscută. ² Evaluarea ECG este adecvată la toți pacienții cu boală coronariană cunoscută supuși evaluării preoperatorii. ³

Întârzieri de conducere intraventriculară

Întârzierile conducerii intraventriculare (IVCD) și blocurile de ramificație (BBB) pot fi observate la pacienții fără boală cardiovasculară cunoscută (BCV) (BBB izolat) și la cei cu cardiomiopatii nonischemice sau ischemice. ⁴⁻⁵ Criteriile pentru definirea acestor tulburări de conducere au fost bine stabilite. ⁶ Unii pacienți cu BHE vor avea episoade intermitente sau legate de frecvență de BBB, care pot progresa în timp la BHE permanent.

În mai multe studii, prezența unui BBB drept (RBBB) nu a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate generală, mortalitate cardiovasculară sau BCV. ^{7,8} Cu toate acestea, mai multe studii longitudinale bazate pe populație au arătat că prezența BBB stâng (LBBB) este asociată cu BCV, inclusiv cu viitor bloc atrioventricular de grad înalt și mortalitate cardiovasculară crescută. ^{5,8} Mai recent, aceste constatări au fost extinse la pacienții cu LBBB incomplet și IVCD nespecific.

În ciuda acestor constatări clinice, s-a descoperit recent că prezența unui RBBB și nu a unui LBBB este asociată cu cicatrici anteroseptale mari la pacienții cu opatie cardiomiopatie atât de etiologie ischemică, cât și non-ischemică. ⁹ Acest lucru este în concordanță cu studiile de necropsie care evaluează alimentarea cu sânge a sistemului de conducere. ¹⁰ În timp ce fasciculul drept este furnizat exclusiv de perforatorii septali care provin din artera descendentă anterioară stângă, fasciculul stâng are dublă alimentare cu sânge în 90% din cazuri, perforatorii septali hrănesc fasciculul anterior al fasciculului stâng și artera coronară dreaptă alimentează fasciculul posterior prin artera descendentă posterioară ¹⁰ (**Fig. 10.1**). Fasciculele anterioare și posterioare ale fasciculului stâng au fiecare o dublă aprovizionare cu sânge în până la 50% din cazuri. Din acest motiv, în ciuda concepției greșite obișnuite, noul LBBB complet este rareori văzut ca o complicație a infarctului anterior acut și, atunci când este văzut, este de obicei indicativ al infarctului masiv. ¹¹

TABELUL 10.1 Ghidurile Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă pentru electrocardiografe (ECG) la pacienții cu boală sau disfuncție cardiovasculară cunoscută

INDICAȚIE	CLASA I (INDICAT)	CLASA II (ECHIVOC)	CLASA III (NU ESTE INDICATĂ)
Evaluare inițială sau inițială Răspuns la terapie	Toți pacienții Pacienții la care se știe că terapia prescrisă produce modificări la ECG care se corelează cu răspunsurile terapeutice sau cu progresia bolii. Pacienții la care terapia prescrisă poate produce efecte adverse care pot fi prezise sau detectate prin modificări ale ECG.	Nici unul Nici unul	Pacienții cărora li se administrează terapie farmacologică sau nonfarmacologică nu se știe că produc modificări la ECG sau că afectează condițiile care pot fi asociate cu astfel de modificări.
Evaluare ulterioară	Pacienți cu o modificare a simptomelor, semnelor sau constatărilor de laborator legate de starea cardiovasculară. Pacienți cu stimulator cardiac implantat sau dispozitiv antitahicardic. Pacienți cu semne sau simptome noi legate de funcția cardiovasculară. Pacienții cu boli cardiovasculare, chiar și în absența unor noi simptome sau semne, după un interval de timp adecvat afecțiunii sau bolii.	Nici unul	Pacienți adulți a căror afecțiune cardiovasculară este de obicei benignă și puțin probabil să progreseze (de exemplu, pacienți cu prolaps asimptomatic ușor al valvei mitrale, hipertensiune ușoară sau contracții premature în absența bolilor organice ale inimii). Pacienți adulți cu boală cardiacă cronică stabilă observați la intervale
Înainte de operație	Toți pacienții cu boli sau disfuncții cardiovasculare cunoscute, cu excepția celor menționate în clasa II.	Pacienți cu boală cardiacă congenitală sau dobândită nesemnificativă hemodinamic, hipertensiune arterială sistemică ușoară sau complexe premature rare în absența bolilor cardiace organice.	Nici unul

CASETA 10.1 Indicații pentru testarea electrocardiografică

Condiții specifice

- Mărirea camerei sau hipertrofie
- Rezolvarea sau alterarea aritmiei sau tulburărilor de conducere
- Anomalii electrolitice
- Pericardită
- Endocardita
- Miocardită
- Respingerea transplantului
- Cardiomiopatie infiltrativă

Simptome noi

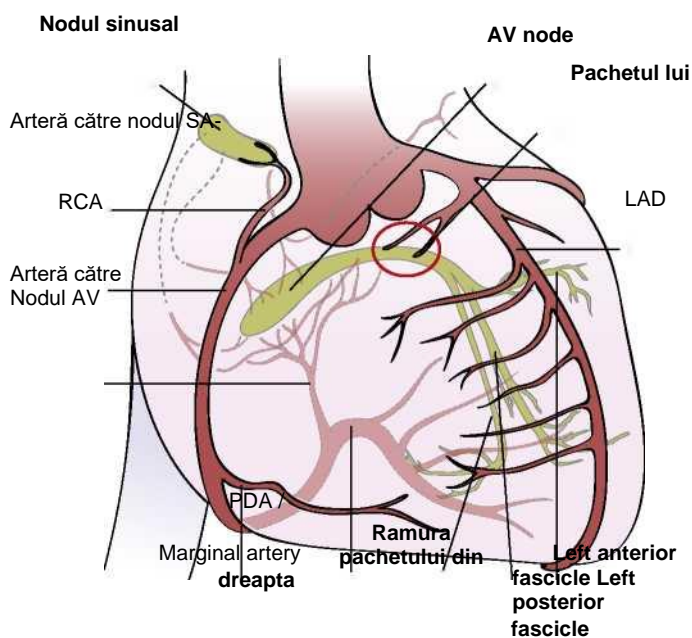
- Sincopă sau aproape sincopă
- Modificarea modelului anginos
- Dureri în piept
- Dispnee nouă sau agravată
- Oboseală sau slăbiciune extremă
- Palpitații

Constatări examenului fizic

- Semne de insuficiență cardiacă congestivă
- Suflu organic nou sau frecare
- Hipertensiunea arterială sistemică accelerată sau slab controlată
- Constatări care sugerează hipertensiune pulmonară
- AVC recent
- Ritmul cardiac inadecvat
- Febră inexplicabilă în boala valvulară cunoscută

Medicamente cardiace

Amiodaronă ECG la momentul inițial și la fiecare 6 luni după aceea
Dronedaronă
Digoxină
ECG cu flecainidă la momentul inițial, la 2-3 săptămâni după inițiere și la fiecare 6 luni după aceea
Propafenonă
Sotalol
Dofetilidă ECG la fiecare 3 luni după inițierea în regim de internare



SMOCHIN. 10.1 Schema schematică a alimentării cu sânge la sistemul de conducere cardiac. Primele perforatoare septale pot fi văzute furnizând porțiunea distală a nodului atrioventricular (AV) și apoi ramura fasciculului drept. În această reprezentare, atât fasciculele anterioare, cât și cele posterioare ale fasciculului stâng au o dublă aprovizionare cu sânge de la sistemele descendente anterioare stângi (LAD) și artera descendentă posterioară (PDA). RCA, Artera coronară dreaptă; SA, sinoatrial. (Redesenat din Levine HJ. Clinical Cardio vascular Physiology. New York: Grune și Stratton; 1976.)

Unul dintre cele mai semnificative efecte ale IVCD la pacienții cu boală coronariană este provocarea pe care o prezintă cu interpretarea modificărilor ischemice acute și a modificărilor ECG de stres. Numai ECG de stres are o acuratețe de diagnostic foarte slabă în prezența LBBB.¹² Cu toate acestea, informații importante de prognostic pot fi în continuare strânse din performanța la efort atunci când sunt combinate cu o modalitate de imagistică

pentru a evalua ischemie, cum ar fi ecocardiografia bidimensională sau imagistica de perfuzie miocardică.^{12, 13} Într-o experiență mare cu o singură instituție, printre pacienții cu o ecocardiogramă pozitivă de efort de efort, cei cu LBBB subiacent au avut o rată a mortalității viitoare semnificativ mai mare decât cei cu un RBBB sau nicio anomalie de conducere (4,5% pe an față de 2,5% pe an și, respectiv, 1,9% pe an). În plus, acei pacienți cu o ecocardiogramă de stres normală au prezentat o mortalitate similară cu și fără LBBB.¹⁴

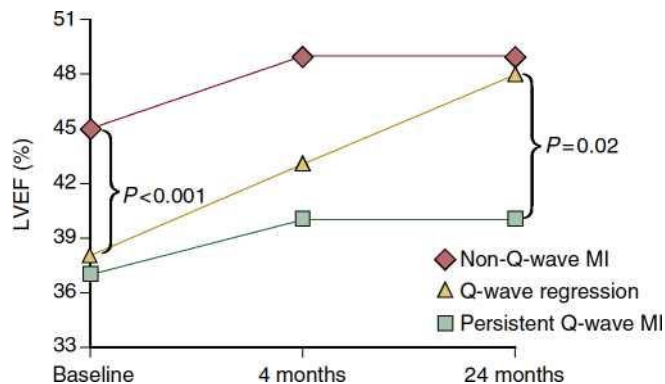
În timp ce prezența LBBB cu boală coronariană cunoscută este în mod clar asociată cu o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare, prezența LBBB nu crește probabilitatea de boală coronariană în sine. Într-un studiu al pacienților fără boală coronariană cunoscută, trimiși pentru angiografie coronariană computerizată cu tomografie (CCTA), 106 pacienți cu presupus nou LBBB au fost comparați cu 303 martori potriviți și s-a constatat că nu au nicio diferență semnificativă în prezența bolii coronariene obstructive.¹⁵ Acest studiu a găsit, de asemenea, o calitate comparabilă a imaginii la pacienții cu LBBB și la martorii non-LBBB, sugerând că CCTA este un test de diagnostic rezonabil la pacienții cu LBBB.

Scenariul clinic cel mai des întâlnit la pacienții coronarieni cronici este o BHE cu debut nou în absența simptomelor. Nu există linii directoare de consens cu privire la modul în care ar trebui evaluați acești pacienți. Dovezile ar sugera că etiologia cea mai probabilă este un proces cronic degenerativ/fibrotic care afectează sistemul de conducere, mai degrabă decât noua ischemie. Cu toate acestea, poate fi rezonabil să se ia în considerare evaluarea neinvazivă a funcției cardiace și, la pacienții selectați, screening-ul pentru ischemie. În plus, creșterea frecvenței testelor ECG de rutină este, de asemenea, rezonabilă.

Ectopie ventriculară

Pacienții cu CAD stabilă au adesea bătăi ectopice ventriculare premature (PVC) la ECG de rutină. De cele mai multe ori acestea sunt asimptomatice; totuși unii pacienți vor avea palpitații. La pacienții cu o sarcină scăzută de ectopie și fără simptome, terapia medicală nu trebuie schimbată față de cea recomandată pentru boala coronariană în sine. Încercările de suprimare a ectopiei cu medicamente aritmice ar trebui evitate la acești pacienți pe baza rezultatelor Trialului de suprimare a aritmiilor cardiace (CAST).¹⁶ Pentru pacienții cu simptome minore, trebuie luată în considerare începerea sau creșterea dozelor de **p-blocante sau blocante ale canalelor de calciu**.

Pacienții cu sarcini mari de ectopie ventriculară pot avea scăderea funcției sistolice.^{17, 18} O limită exactă a sarcinii nu a fost elucidată până în prezent; cu toate acestea, studiile au arătat că o gamă de încărcare a PVC de la 13% la 24% din bătăile totale este asociată independent cu dezvoltarea cardiomiopatiei.^{19, 20} În plus, eliminarea cu succes a ectopiei prin ablație poate duce la îmbunătățirea semnificativă și chiar la normalizarea funcției sistolice.^{19,20} Legătura dintre o sarcină mare de ectopie și cardiomiopatie a fost extinsă la pacienții cu boală coronariană cronică. Într-un studiu mic cu un singur centru asupra pacienților cu CAD și sarcină mare de ectopie, ablația PVC a scăzut sarcina PVC de la 22% la 2,6%. Frația medie de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) sa îmbunătățit la acești pacienți de la 38% la 51%, semnificativ mai bună decât la o populație de control fără ablație care nu a prezentat nicio modificare a funcției sistolice.²¹ Această strategie mai agresivă poate elimina nevoia de -defibrilatoare cardioversoare (ICD) care pot fi implantate la unii pacienți. În



SMOCHIN. 10.2 Pacienții cu regresie cu unde Q au prezentat o îmbunătățire semnificativ mai mare a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) la 24 de luni, comparativ cu atât undele Q persistente găsite la electrocardiogramă, cât și cu pacienții cu infarct miocardic fără undă Q. (Adaptat de la Delewi R, Ijff G, van de Hoef TP, et al. *Onde Q patologice în infarctul miocardic la pacienții tratați prin PCI primară*. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(3):324-331.)

un studiu pe 66 de pacienți (inclusiv 11 cu boală coronariană cunoscută) supuși suprimării PVC cu ablație și care au respectat ghidurile actuale pentru implantarea ICD înainte de terapie, 64% nu mai aveau o indicație bazată pe îmbunătățirea FEVS (inclusiv 10 dintre cei 11 pacienți cu infarct miocardic anterior).²²

În timp ce majoritatea pacienților cu PVC ar trebui să fie tratați numai pe baza simptomelor, trebuie acordată o atenție suplimentară pacientului cu ectopie ventriculară foarte frecventă. Dovezile arată că acești pacienți prezintă un risc mai mare de a dezvolta cardiomiopatie și că eliminarea ectopiei poate inversa disfuncția ventriculară stângă, chiar și în rândul celor cu etiologie ischemică. Deoarece nu există linii directoare specifice care să abordeze gestionarea PVC-urilor la pacienții cu CAD, recomandăm monitorizarea Holter ambulatorie și evaluarea funcției VS la pacienții cu o sarcină mare de ectopie prin istoric sau ECG.

Unde Q persistente și noi

După cum sa menționat anterior, ECG-urile trebuie obținute la momentul inițial și la intervale regulate la pacienții cu CAD cronică. Pacienții cu CAD vor avea adesea dovezi de infarct anterioară sau boli ale sistemului de conducere la momentul inițial. Aceste ECG de bază sunt importante pentru a fi utilizate ca o comparație atunci când pacienții prezintă simptome noi.

Undele Q patologice sunt considerate semnul clasic ECG al miocardului necrotic și sunt observate în progresia tardivă a infarctului miocardic (IM).²³ Cu toate acestea, în epoca modernă a terapiei de reperfuzie, mulți pacienți care au unde Q la prezentarea ECG-urilor pot avea o rezoluție parțială sau completă în timp.^{24, 25} În comparație cu pacienții cu unde Q persistente, cei cu o eventuală regresie a unei Q au îmbunătățit semnificativ FEVS²⁶ (Fig. 10.2).

Când se efectuează ECG de rutină la pacienții cu boală coronariană, ocazional se vor găsi dovezi ale unui nou IM la pacienții care nu au prezentat simptome aparente. Această evaluare și management al IM aparent „tăcut” nu este abordată direct în ghidurile de practică curente. În mod clar, ar trebui obținută o anamneză atentă, concentrându-se pe simptomele care ar fi putut fi atipice pentru pacient și pe simptomele care pot indica angina pectorală crescendo sau insuficiență cardiacă congestivă. În opinia noastră, în absența simptomelor, descoperirea de noi unde Q pe ECG de rutină nu necesită o

evaluare pentru ischemie, dar ar trebui să declanșeze luarea în considerare pentru reevaluarea funcției VS. Acest lucru este valabil mai ales pentru pacienții care nu au îndeplinit încă criteriile pentru un ICD, deoarece un nou infarct îi poate expune acum la un risc crescut de moarte subită. Dacă se observă o nouă disfuncție VS, este rezonabil să se ia în considerare o evaluare a miocardului ischemic și viabil chiar și în absența simptomelor, deoarece revascularizarea poate îmbunătăți funcția VS.

Pot fi observate multe alte anomalii ECG, de la modificări nespecifice ale ST la hipertrofia VS, care au fost asociate cu risc crescut de evenimente coronariene la populațiile fără BCV și hipertensive. Efectul potențial asupra prognosticului pe termen lung la pacienții deja diagnosticați cu boală coronariană nu este bine înțeles. Cu toate acestea, având în vedere că fiecare dintre aceste constatări în sine modifică doar modest modelele clasice de risc, este puțin probabil ca aceste constatări la pacienții cu boală coronariană cunoscută sub terapie medicală optimă să le modifice semnificativ riscul viitor de evenimente coronariene. Din nou, opinia noastră este că aceste constatări ar trebui să declanșeze o reevaluare a simptomelor potențiale și, eventual, o reevaluare a funcției VS.

EXERCIȚII TESTARE PE BĂRȚA DE RULARĂ

Perspectivă istorică

În 1941, Masters și Jaffe au raportat combinația testului de stres în două etape al lui Masters cu ECG pentru a obține dovezi obiective ale anginei pectorale.²⁷ Deoarece mulți pacienți nu au putut efectua testul de stres în două etape de la Masters, Bruce și colegii au conceput o versiune mai accesibilă a testului de stres folosind banda de alergare motorizată cu înclinare în 1956.²⁸ Protocolul său eponim a fost inclus în peste 15.000 de articole academice și rămâne cel mai comun și mai studiat protocol astăzi.

Proceduri de diagnostic și tratament mai definitive au fost dezvoltate curând după aceea. Angiografia coronariană a fost introdusă în 1958, iar chirurgia bypass-ului coronarian (CABG) în 1967. Încă din primele zile ale testelor de stres, alte modalități de imagistică au însoțit ECG de stres, în special imagistica de perfuzie miocardică și ecocardiografia. Combinația imagistică cu ECG de stres a îmbunătățit sensibilitatea și specificitatea testului²⁹ (vezi capitolele 11, 12 și 15). În mod categoric, acestea sunt teste funcționale sau fiziologice care depind de capacitatea lor de a produce dovezi obiective de ischemie miocardică.

Obiectivele ECG de stres trebuie evaluate în contextul unui mediu sensibil la costuri. Prima considerație este valoarea diagnostică a determinării CAD obstructive, mai precis confirmarea că simptomele unui pacient de disconfort toracic se datorează anginei pectorale. Al doilea este stratificarea riscului și valoarea prognostică a ECG de stres. ECG-ul de stres poate identifica în mod corespunzător pacienții cu risc crescut de IM și alte evenimente cardiace adverse majore. Astfel, clinicianul poate determina mai bine ce pacient ar putea obține beneficii incrementale din revascularizare. În cele din urmă, se poate folosi ECG de stres pentru a determina în mod obiectiv eficacitatea unui regim de tratament, indiferent dacă este vorba de revascularizare sau de terapie medicală.

Această secțiune va descrie rolul ECG de stres în CAD; va trece, de asemenea, în revistă fiziologia efortului și fiziopatologia ischemiei miocardice și va descrie performanța testului și interpretarea rezultatelor acestuia.

Fiziologia exercițiului

Exercițiul și, de altfel, orice activitate care necesită contracțiile

mușchilor, necesită energie. Această energie este derivată predominant din metabolismul oxidativ pentru a genera adenosin trifosfat. Fundamental, procesul necesită livrare eficientă a oxigenului către țesuturi. În orice moment, absorbția totală de oxigen a corpului este definită ca $\dot{V}O_2$. Ecuația Fick descrie relația dintre debitul cardiac (CO) și extracția de oxigen la nivel de țesut (diferența de oxigen artero-venos). $\dot{V}O_2 = \text{diferența CO} \times a - \dot{V}O_2$.³⁰

$\dot{V}O_2$, sau necesarul de oxigen total al corpului în repaus, este descris ca 1 MET (echivalent metabolic). Acesta este estimat la 3,5 mL O_2 / kg greutate corporală. pe min. Astfel, orice activitate fiziologică sau exercițiu poate fi descris ca un multiplu al acestei unități metabolice bazale. În timp ce 1 MET corespunde odihnei complete, 5 MET de energie este echivalentul cu mersul pe jos pe un bloc sau cu urcarea unei scări.

În timpul efortului, $\dot{V}O_2$ crește. Cu alte cuvinte, persoana care face exerciții are nevoie de mai mult oxigen pentru a furniza energie pentru exercitarea mușchilor. Pentru a realiza acest lucru, CO (produsul ritmului cardiac [HR] x volumul stroke) poate crește de patru ori până la șase ori, HR poate crește de două ori până la trei ori, iar volumul stroke poate crește cu 50%. La aproximativ 40% din $\dot{V}O_{2 \text{ maxim}}$, creșterea volumului sistolic se stabilește datorită scăderii progresive a timpului de umplere diastolică.³¹ Prin definiție, $\dot{V}O_{2 \text{ max}}$ este $\dot{V}O_2$ maxim realizabil și este legat de vârstă, sex, starea fizică și starea cardiacă. Extracția de O_2 la periferie poate crește de până la trei ori în timpul efortului, iar extracția maximă de O_2 este estimată la 15-17 mL O_2 / 100 mL sânge ca limită fiziologică. Vârful $\dot{V}O_2$ descrie maximul limitat de simptome al unui anumit pacient care face exerciții fizice în timpul testării și este exprimat în mod obișnuit ca capacitatea maximă de efort sau limita aerobă a pacientului.

Exercițiul aerob (exercițiu de mare repetare/rezistență scăzută) implică o activitate musculară viguroasă (cicluri multiple de contracție și relaxare musculară). Metaboliții oxidanți sunt generați în acești mușchi mari care lucrează. Metabolitele provoacă dilatarea arteriolelor locale, ceea ce crește de patru ori fluxul sanguin către mușchii care se antrenează. Dilatarea masivă a acestor vase scade rezistența vasculară, ceea ce contribuie la creșterea volumului vascular. Cu exerciții în poziție verticală, cum ar fi joggingul sau mersul rapid, grupurile mari de mușchi duc la o creștere a tonusului simpatic și o scădere relativă a tonusului vagal. Această creștere a tonusului simpatic crește HR și contractilitatea miocardică. Acest lucru determină, de asemenea, o șuntare a sângelui din paturile vasculare renale, splahnice și cutanate care furnizează mușchii mari. Această manevră circulatorie mărește întoarcerea venoasă și contribuie în continuare la o creștere a CO prin mecanismul Starling. În timpul efortului, presiunea sistolică crește treptat, determinată de o creștere a CO, iar presiunea diastolică rămâne constantă sau scade ușor.³⁰

Exercițiul dinamic al brațului are ca rezultat un răspuns hemodinamic similar, dar HR și tensiunea arterială sistolică tind să fie mai mari. În timpul efortului, miocardul experimentează o creștere semnificativă a necesarului de oxigen. Această cerere este determinată de FC, tensiunea arterială, contractilitatea VS, grosimea peretelui și dimensiunea cavității. Produsul vitezei-presiunii (HR maximă x tensiunea arterială sistolică maximă realizată în timpul efortului) este un indice excelent al cererii de O_2 (vezi Capitolul 6). Ischemia miocardică se dezvoltă atunci când cererea de oxigen nu este satisfăcută. Scopul principal al testelor de stres este de a determina ischemia miocardică în condiții controlate.³⁰

CASETA 10.2 Indicații pentru electrocardiograma de stres (ECG)

1. Diagnosticul bolii coronariene la pacienții cu o probabilitate intermediară pretest de boală cardiacă ischemică, care au un ECG interpretabil și o capacitate de funcționare fizică cel puțin moderată
2. Evaluarea riscului la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă care sunt capabili să facă efort la un volum de muncă adecvat și au un ECG interpretabil
3. Pacienți cu boală cardiacă ischemică stabilă cunoscută, care prezintă simptome noi sau care se agravează, care nu sunt în concordanță cu angina instabilă și au capacitate de funcționare fizică cel puțin moderată și ECG interpretabil
4. Determinarea eficacității unui regim de tratament la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă cunoscută care sunt capabili să facă exerciții la un volum de muncă adecvat și să aibă un ECG interpretabil

Adaptat după Fihn, SD, Gardin, JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American al Medicilor, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Asociația Preventivă, Asociația Cardiovasculară și Asociația de Prevenție, Asociația Cardiovasculară și de Prevenție, Societatea de Nursing-ul Chirurgii toracice. *Circulație*. 2012;60:126;e44-164 și Greenland P, Alpert JS, Beller GA, și colab. Ghidul ACCF/AHA din 2010 pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulație*. 2010;112:e584-636.

ASPECTE TEHNICE ALE TESTELOR DE STRESS

Pregătirea subiectului

Poate cel mai important aspect al testării de stres este selecția pacienților. După cum sa discutat mai detaliat în secțiunea următoare, testarea la stres funcționează optim ca test de diagnostic atunci când sunt selectați pacienții cu probabilitate intermediară de boală ([Caseta 10.2](#)). În plus, pacientul trebuie să fie capabil fizic să efectueze exerciții pe banda de alergare și ECG-ul trebuie să fie interpretabil pentru modificări ischemice.

Cele mai comune forme de testare la stres sunt banda de alergare motorizată gradată și cicloergometrul (bicicletă staționară). Cicloergometrul este folosit mai frecvent în afara Statelor Unite; are avantajul unei cheltuieli mai mici și necesită mai puțin spațiu de laborator. În plus, cicloergometrul permite accesul mai ușor la brațele și trunchiul pacientului pentru măsurarea tensiunii arteriale și înregistrarea ECG în timpul efortului. Cu toate acestea, subiecții fără experiență în ciclism tind să obosească înainte de a-și atinge adevăratul VO₂ max din cauza oboselii picioarelor. Subiecții fără experiență ating cu 10% până la 20% VO₂ max mai mic la ciclul ergometru decât la exercițiul pe banda de alergare.³² Exercițiul dinamic al brațelor este o altă varietate de stres aerobic disponibil pentru pacienții care nu pot efectua exerciții adecvate pentru picioare; totuși, această modalitate este rar utilizată în practica clinică ([Caseta 10.3](#)). Banda de alergare gradată este cea mai comună modalitate folosită în Statele Unite. Există o varietate de protocoale disponibile, dar protocolul Bruce ([Tabelul 10.2](#)) este de departe cel mai comun și cel mai bine studiat protocol în practică astăzi.

Majoritatea oamenilor pot efectua testul de stres al protocolului Bruce. Unii indivizi nu au făcut niciodată exerciții fizice pe bandă de alergare. O scurtă demonstrație a exercițiului pe banda de alergare este foarte recomandată înainte de a permite unui pacient să inițieze testul.³³⁻³⁴

Selectarea pacientului

Subiectul trebuie să fie capabil fizic să facă mișcare ([Caseta 10.4](#)). Pacientul trebuie mai întâi interviuat și examinat

CASETA 10.3 Modalități și protocoale de exercițiu

1. Protocolul Bruce: testare de stres motorizată standard gradată pe banda de alergare
2. Protocol Bruce modificat: testare de stres motorizată standard, gradată, pentru a se adapta la pacienții cu capacitate funcțională fizică limitată
3. Cicloergometru: utilizează exerciții de tip bicicletă
4. Ciclul ergometriei brațului: utilizează exerciții ale extremităților superioare
5. Testare de efort cardiopulmonar: combină ciclul staționar sau exercițiul motorizat pe banda de alergare cu determinarea directă a absorbției de oxigen (VO₂)

TABELUL 10.2 Protocolul Bruce

ETAPĂ	TIME (MIN)	VITEZA (MPH)	NOTA (%)	METS
Odihnă	0:00	0,0	0	1.0
1	3:00	1.7	10	4.6
2	3:00	2.5	12	7.0
3	3:00	3.4	14	10.1
4	3:00	4.2	16	12.9

Protocolul Bruce modificat utilizează etape inițiale de 3 minute de nivel scăzut la o viteză de 1,7 MPH și gradul 0% și, respectiv, 5%, apoi continuă cu protocolul Bruce complet. De la American College of Sports Medicine Guidelines for Exercise Testing and Prescription. a 9-a ed. Philadelphia: Lippincott, Williams și Wilkins; 2013.

CASETA 10.4 Evaluarea pacientului pentru exerciții fizice

Istorie

1. Diagnostic medical și antecedente medicale: ar trebui revizuite o varietate de diagnostice, inclusiv boli cardiovasculare (boală coronariană cunoscută existentă [CAD], infarct miocardic anterior sau revascularizare coronariană); aritmii, sincopă sau presincopă; boli pulmonare, inclusiv astm, emfizem, bronșită sau embolie pulmonară recentă; boli vasculare cerebrale, inclusiv accident vascular cerebral; boala arterelor periferice; sarcina curentă; boli musculo-scheletale, neuromusculare și articulare
2. Simptome: angină; disconfort în piept, maxilar sau braț; scurtarea respirației; palpitații, mai ales dacă sunt asociate cu activitate fizică, consumul de o masă copioasă, supărare emoțională sau expunerea la frig
3. Factori de risc pentru boala aterosclerotică: hipertensiune arterială, diabet, obezitate, dislipidemie, fumat; dacă pacientul nu are CAD cunoscut, determinați probabilitatea pretest de CAD (vezi [capitolul 7](#))
4. Boală recentă, spitalizare sau intervenție chirurgicală
5. Doza și programul de medicație (în special p-blocante)
6. Capacitatea de a efectua activitate fizică

Examenul fizic

1. Frecvența pulsului și regularitatea
2. Tensiunea arterială în repaus în timp ce stați și stând în picioare
3. Auscultarea plămânilor, cu atenție specială pentru uniformitatea sunetelor respiratorii în toate zonele, în special la pacienții cu dificultăți de respirație sau antecedente de insuficiență cardiacă sau boli pulmonare
4. Auscultarea inimii, cu o atenție deosebită la pacienții cu insuficiență cardiacă sau boală valvulară
5. Examinare legată de afecțiuni ortopedice, neurologice sau alte afecțiuni medicale care ar putea limita exercițiul

Adaptat după Balady GJ, Morise AP Exercise testing. În: *Braunwald's Heart Disease*. Mann DL, Zipes DP, Libby P et al, eds. a 10-a ed. 2015, Philadelphia, Elsevier: 157.

CASETA 10.5 Contraindicații la testarea la efort

Contraindicații absolute

- infarct miocardic acut (în decurs de 2 zile)
- Angina instabilă cu risc ridicat
- Aritmie cardiacă necontrolată cu compromis hemodinamic
- Stenoză aortică severă simptomatică
- Insuficiență cardiacă decompensată
- Embolie pulmonară acută sau infarct pulmonar
- Miocardită acută sau pericardită
- Dizabilitate fizică care împiedică testarea sigură și adecvată

Contraindicații relative

- Stenoză cunoscută a arterei coronare principale stângi
- Stenoză aortică moderată cu relație incertă cu simptomele
- Tahiaritmii atriale cu frecvențe ventriculare necontrolate
- Bloc cardiac complet dobândit
- Cardiomiopatie hipertrofică cu gradient sever de repaus
- Deficiență mintală cu capacitate limitată de a coopera

De la Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P et al. Standarde de exerciții pentru testare și antrenament: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație*. 2013;128:873-934.

asigurați-vă că el sau ea nu are o contraindicație importantă - pentru exerciții fizice (**Caseta 10.5**).

În timpul interviului, clinicianul trebuie să se întrebe despre simptomele pacientului de durere în piept, în special despre caracteristicile acestora .³⁵ Un calculator de risc (vezi **Capitolul 7**) poate fi utilizat ³⁶⁻³⁸ pentru a ajuta clinicianul să facă o evaluare mai obiectivă a probabilității înainte de testare a pacientului. În continuare, clinicianul trebuie să întrebe pacientul despre afecțiunile sau procedurile cardiace anterioare – în special CAD, insuficiență cardiacă, antecedente de stimulare cardiacă sau implantare ICD, intervenție coronariană percutanată anterioară (PCI) sau CABG și afecțiuni valvulare grave (în special stenoza aortică). La un examen fizic scurt, clinicianul trebuie să evalueze pacientul pentru dovezi de contraindicații importante, cum ar fi insuficiența cardiacă decompensată sau stenoza aortică.

Hipertrofia VS cu model de deformare poate distorsiona segmentele ST și poate prezenta dificultăți în a distinge depresia ischemică ST în timpul testării de stres ECG. Anumite caracteristici distinctive ale hipertrofiei VS cu efort (de exemplu, asocierea cu tensiunea crescută a undei R și asimetria undelor T inversate) pot ajuta, ³⁹. dar în general hipertrofiul VS semnificativ cu deformare scade acuratețea diagnosticului ECG de stres. ⁴⁰ Deși hipertrofia VS cu încordare nu este o contraindicație pentru ECG de stres, clinicianul poate decide să combine stresul cu o modalitate imagistică ca alternativă la ECG de stres dacă modelul de deformare ST este considerat suficient de pronunțat ⁴¹ (Vezi **capitolele 11, 12 și 15**).

Anumite medicamente pot afecta ECG de stres. În special , se știe că digoxina cauzează depresie ST pe ECG de repaus și poate duce la rezultate fals pozitive ale testelor. **p** -Blocantele pot reduce semnificativ răspunsul HR la efort și pot duce la un studiu inadecvat și nedagnostic. Decizia cu privire la modul de gestionare a pacientului care este în prezent pe **p**- blocante depinde în întregime de obiectivele testului de stres. Dacă obiectivul este de a diagnostica CAD obstructivă, clinicianul -trebuie să sfătuiască pacientul să nu ia **p**- blocante înaintea testului, astfel încât pacientul să aibă posibilitatea de a obține un răspuns adecvat HR. Cu toate acestea, dacă se știe că pacientul are CAD obstructivă și obiectivul testului de stres este de a evalua riscul sau de a determina eficacitatea

CASETA 10.6 Monitorizarea pacientului în timpul testării de efort

În timpul Exercițiului

TABLE 10.3 Borg Scale of Perceived Exertion

PERCEPTION OF EXERTION	BORG SCALE	EXAMPLES
None	6	Reading a book
Very, very light	7-8	Tying shoes
Very light	9-10	Folding clothes
Fairly light	11-12	Easy walking
Somewhat hard	13-14	Brisk walking
Hard	15-16	Bicycling, swimming
Very hard	17-18	Highest level sustainable
Very, very hard	19-20	Highest level unsustainable, finishing kick in a race

- Electrocardiogramă (ECG) cu douăsprezece derivații în ultimul minut al fiecărei etape sau cel puțin la fiecare 3 minute
- Tensiunea arterială în ultimul minut la fiecare etapă sau cel puțin la fiecare 3 minute
- Scale de evaluare a simptomelor, după caz, pentru indicația testului din protocolul de laborator

În perioada de recuperare

- Monitorizarea timp de minim 6 minute după exercițiul în poziție șezând sau în decubit dorsal sau până când ritmul cardiac, tensiunea arterială, ECG și simptomele sunt măsurate sau atinse aproape de valoarea inițială. O răcire activă poate fi inclusă în perioada de recuperare, în special după niveluri ridicate de efort , pentru a minimiza efectele hipotensive postexercitare ale grupării venoase la nivelul extremităților inferioare.
- ECG cu douăsprezece derivații în fiecare minut
- Frecvența cardiacă și tensiunea arterială imediat după exercițiu și apoi la fiecare 1 sau 2 minute după aceea, până când se ating măsurile apropiate de valoarea inițială
- Evaluări simptomatice în fiecare minut, atâta timp cât simptomele persistă după exercițiu. Pacientul trebuie supravegheat până când toate simptomele s-au rezolvat/au revenit la nivelurile inițiale.

Adaptat după Balady GJ, Morise AP Exercise testing. În: *Braunwald's Heart Disease*. Mann DL, Zipes DP, Libby P et al, eds. a 10-a ed. 2015, Philadelphia, Elsevier: 157.

regimul medical al pacientului care include un **p** -blocant, pacientul trebuie instruit să ia toate medicamentele înainte de testul de stres, așa cum este prescris. În acest scenariu se poate determina obiectiv pragul ischemic al pacientului.³⁰

Monitorizarea în timpul exercițiilor fizice

Sondele ECG sunt plasate într-o configurație „tors” cu 12 derivații pe individ și asigurate pentru a se potrivi pacientului care face exerciții. Trebuie avut grijă pentru a asigura o pregătire adecvată a pielii pe măsură ce sunt aplicate derivațiile ECG. Un ECG de repaus trebuie efectuat în timp ce pacientul este în picioare. Pe un braț este plasată o manșetă pentru tensiunea arterială, astfel încât tensiunea arterială să poată fi monitorizată atât în repaus, cât și la sfârșitul fiecărei etape de exercițiu de 3 minute. În cele din urmă, simptomele pacientului sunt monitorizate. Unii clinicieni folosesc Scala Borg de exercițiu (**Tabelul 10.3**) pentru a cuantifica experiența subiectivă a efortului. ³⁰ Pacienții sunt rugați să raporteze dacă simt un disconfort toracic substernal asemănător presiunii în timpul exercițiului, să gradeze severitatea acestuia și să determine dacă limitează sau nu capacitatea de a continua (**Caseta 10.6**).

Încheierea Testului

Scopurile testării de stres sunt duble: pacientul face exerciții la capacitatea sa maximă (epuizare) și depășește 85% din HR maximă estimată în funcție de vârstă (MAPHR) și/sau pacientul demonstrează în mod obiectiv ischemie miocardică cu depresie caracteristică ST.

MAPHR este calculat în mod tradițional ca fiind 220 minus vârsta pacientului în ani ($MAPHR = 220 - \text{vârsta}$).

Volumul maxim de lucru realizabil (determinat de durata exercițiului la test) reprezintă capacitatea de efort a pacientului, care este un factor de prognostic important. În timp ce testarea cardiopulmonară utilizează analiza schimbului de gaze ventilatorului pentru a determina $VO_{2\text{ real}}$, ⁴² majoritatea laboratoarelor de stres estimează MET-urile efectuate din timp pe banda de rulare. Performanța la muncă a pacientului poate fi evaluată în raport cu un rezultat așteptat în funcție de vârstă.

Bărbați: $MET\ estimate = 18 - 0,15 \times \text{vârsta (ani)}$

Femei: $MET\ prezise = 14,7 - 0,13 \times \text{vârsta (ani)}$

de O_2 este estimată prin produsul dublu al FC maximă realizată x presiunea sistolică maximă realizată.

Din punct de vedere tehnic, un *studiu de stres maxim* este unul în care pacientul își atinge FC maximă prezisă [$MAPHR = 220 - \text{vârsta (ani)}$]. Cu toate acestea, un test *adecvat din punct de vedere diagnostic* este unul în care pacientul atinge sau depășește 85% MAPHR cu efort. Acesta este unul dintre obiectivele principale ale testului. Astfel, un *studiu submaximal* este unul în care pacientul este incapabil să atingă acest obiectiv. Pacienții care efectuează un test de stres sub-maximum ar trebui să obțină de obicei un produs dublu (FC maximă x presiunea sistolică maximă) mai mare de 20.000. Cu toate acestea, poate rezulta un test *de diagnostic* înainte ca pacientul să-și atingă MAPHR, dacă el/ea raportează o angină limitativă și modificări ECG ischemice. Un *studiu inadecvat* este unul în care pacientul nu reușește să atingă 85% din HR maxim estimat și nu reușește să demonstreze modificări ECG ischemice. Dacă pacientul efectuează un test ECG de efort în care 85% MAPHR nu este atins și nu prezintă modificări ECG ischemice, testul este considerat *nediagnostic*. Pacienții care nu pot atinge mai mult de 80% din MAPHR lor (și care nu iau p-blocante sau alte medicamente cronotrope negative) pot avea insuficiență cronotropă. ³⁰ În general, testul de stres ar trebui să continue până când pacientul este epuizat (scala Borg > 17). Aceasta reprezintă capacitatea maximă de exercițiu a pacientului, măsurată în minute pe protocolul Bruce, iar acest timp este o componentă importantă a scorului pe banda de alergare Duke (vezi mai jos).

Siguranța pacientului este de cea mai mare importanță și poate fi necesar să se termine testul prematur (**Caseta 10.7**). Specialistul care supraveghează trebuie să urmărească atent pacientul în timp ce face exerciții și ar trebui să fie pregătit să oprească banda de alergare în momentul în care pacientul pare instabil, astfel încât pacientul să nu sufere răni. În plus, un test ECG de stres trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o depresiune orizontală de 2 mm ST într-una sau mai multe derivații și/sau o scădere de 10 mm Hg a presiunii sistolice după

o creștere inițială, indiferent dacă pacientul raportează sau nu simptome. ⁴³

CASETA 10.7 Indicații pentru terminarea unui test de efort

Indicații absolute

- Înălțimea ST (> 1,0 mm) în derivații fără unde Q (altele decât aVR, aVL sau V1)
- Scăderea tensiunii arteriale sistolice de > 10 mm Hg, în ciuda creșterii sarcinii de muncă, atunci când este însoțită de orice alte dovezi de ischemie
- Angina pectorală moderată până la severă
- Simptome ale sistemului nervos central (de exemplu ataxie, amețeli sau aproape sincopă)
- Semne de perfuzie slabă (cianoză sau paloare)
- Tahicardie ventriculară susținută sau alte aritmii care interferează cu menținerea normală a debitului cardiac în timpul efortului
- Dificultăți tehnice în monitorizarea electrocardiografei
- Cererea pacientului de a opri

Indicații relative

- Deplasare marcată a ST (> 2 mm orizontal sau în jos) la un pacient cu suspiciune de ischemie
- Scăderea tensiunii arteriale sistolice > 10 mm Hg (persistent sub valoarea inițială), în ciuda creșterii volumului de muncă, în absența altor dovezi de ischemie
- Creșterea durerii în piept
- Oboseală, dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, crampe la picioare sau claudicație
- Aritmii, altele decât tahicardia ventriculară susținută, inclusiv ectopie multifocală, tripleți ventriculare, tahicardie supraventriculară, bloc cardiac atrioventricular sau aritmii bradycardia
- Răspuns hipertensiv exagerat (tensiune arterială sistolică > 250 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică > 115 mm Hg)
- Dezvoltarea unui bloc de ramură care nu poate fi distinsă de tahicardia ventriculară

De la Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P et al. Standarde de exerciții pentru testare și antrenament: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație*. 2013;128:873-934.

testul de stres. ⁴⁴ Autorii descriu trei categorii de supraveghere: supravegherea personală, în care profesionistul supraveghetor este alături de pacient; supraveghere directă, în care profesionistul supervisor este în acces imediat și disponibil dacă apare o problemă, dar nu neapărat fizic în laboratorul de stres; și supravegherea generală, în care profesionistul de supraveghere are un rol mai general de supraveghere și nu este disponibil imediat. Autorii sunt de părere că fiziologii, tehnicienii de stres, RN, PA și NP, cu pregătire adecvată, pot supraveghea personal cu competență testul, în timp ce cardiologul sau alt medic rămâne imediat disponibil în caz de urgență (supraveghere directă). ⁴⁴ Pentru pacienții examinați și s-au dovedit a fi adecvați (fără contraindicații) pentru test, riscul de stop cardiac brusc în timpul testării de stres este extrem de scăzut (1 din 10.000). ⁴⁵ De fapt, cea mai frecventă cauză de răspundere sau procese generate ca urmare a unui accident în timpul testării de stres implică căderile mecanice în care pacientul este rănit fizic. Prin urmare, trebuie avută mare grijă pentru a vă asigura că pacientul este în siguranță și înțelege procedurile pentru oprirea de urgență și că sunt disponibile balustrade de siguranță în timpul exercițiului pentru a atenua aceste probleme. ⁴⁶

ECG de stres este un instrument de diagnostic foarte util în CAD. În contextul adecvat, poate oferi un diagnostic valoros

Supravegherea Testului

Declarația clinică ACC/AHA privind testarea la stres abordează competența în testarea la stres și în special calificările și competența pentru cei care ar supraveghea

TESTARE DE ESTRESS LA PACIENȚI CU BOALA CORONARIANĂ

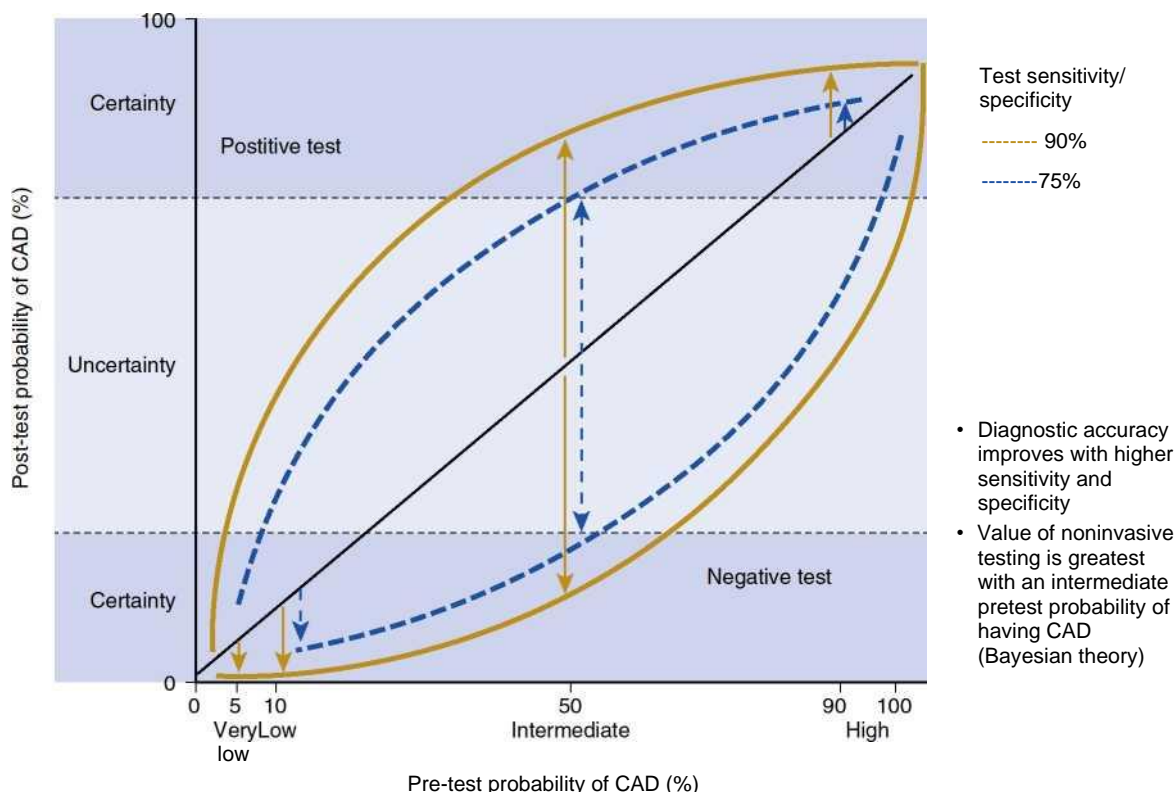


FIG. 10.3 The relation between pretest and posttest probability. Diagnostic accuracy improves with a test with a higher sensitivity and specificity. Bayesian theory has shown that the value of noninvasive testing is greatest in patients with an intermediate pretest probability of having coronary artery disease. (From Weustink AC, de Feyter PJ. The role of multi-slice computed tomography in stable angina management: a current perspective. *Neth Heart J.* 2011;19(7-8):336-343.)

și informații de prognostic cu privire la CAD. Ca și în cazul oricărui test, are limitările sale. De asemenea, are avantaje distincte prin faptul că oferă o mulțime de informații fiziologice într-un mediu standardizat și controlat. În plus, este relativ ieftin și majoritatea pacienților pot efectua exerciții gradate pe banda de alergare.⁴⁷⁻⁴⁹

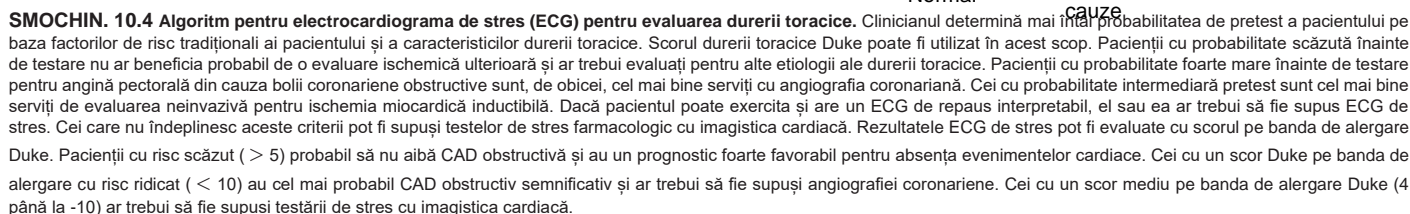
În mod fundamental, ECG-ul de stres încearcă să inducă ischemia miocardică într-un mod sigur și standardizat. Captează mai mulți parametri fiziologici și ECG importanți în proces. Sunt înregistrate componente ale scorului pentru banda de alergare Duke, de exemplu, capacitatea de efort (durata pe banda de alergare), reproducerea simptomelor și detectarea modificărilor ECG ischemice.⁵⁰

Clinicianul trebuie să fie clar cu privire la obiectivele testului. ECG de stres poate detecta potențial doar leziuni aterosclerotice coronariene obstruative care limitează fluxul (adică, stenoză cu diametru de 75%) sau anomalii microvasculare severe asociate cu ischemia indusă de efort. Cu cât o arteră coronară este mai sever îngustată și cu cât este mai mult riscul miocardului (pe baza locației proximale și a numărului de leziuni severe implicate), cu atât este mai probabil ca ECG-ul de stres să înregistreze un rezultat pozitiv. Mai multe studii importante au comparat rezultatele ECG de stres cu standardul de aur al angiografiei coronariene. Aceste studii sunt supuse prejudiciului de selecție, deoarece clinicienii au considerat pacienții din aceste studii ca având o probabilitate pretest mai mare suficientă pentru a justifica un cateterism cardiac. Sensibilitatea ECG de stres (procentul de pacienți cu CAD obstructivă reală care au un test de stres pozitiv) este de ~ 70%. Specificitatea ECG de stres (procentul de pacienți fără CAD obstructivă care au un test negativ) este de 75% până la 80%.⁵¹ În mod clar, testul funcționează mai bine cu selecția optimă a pacientului. Conform teoremei Bayes, probabilitatea pretestare afectează semnificativ probabilitatea posteroară sau rezultatul testului.⁵² Dacă mulți

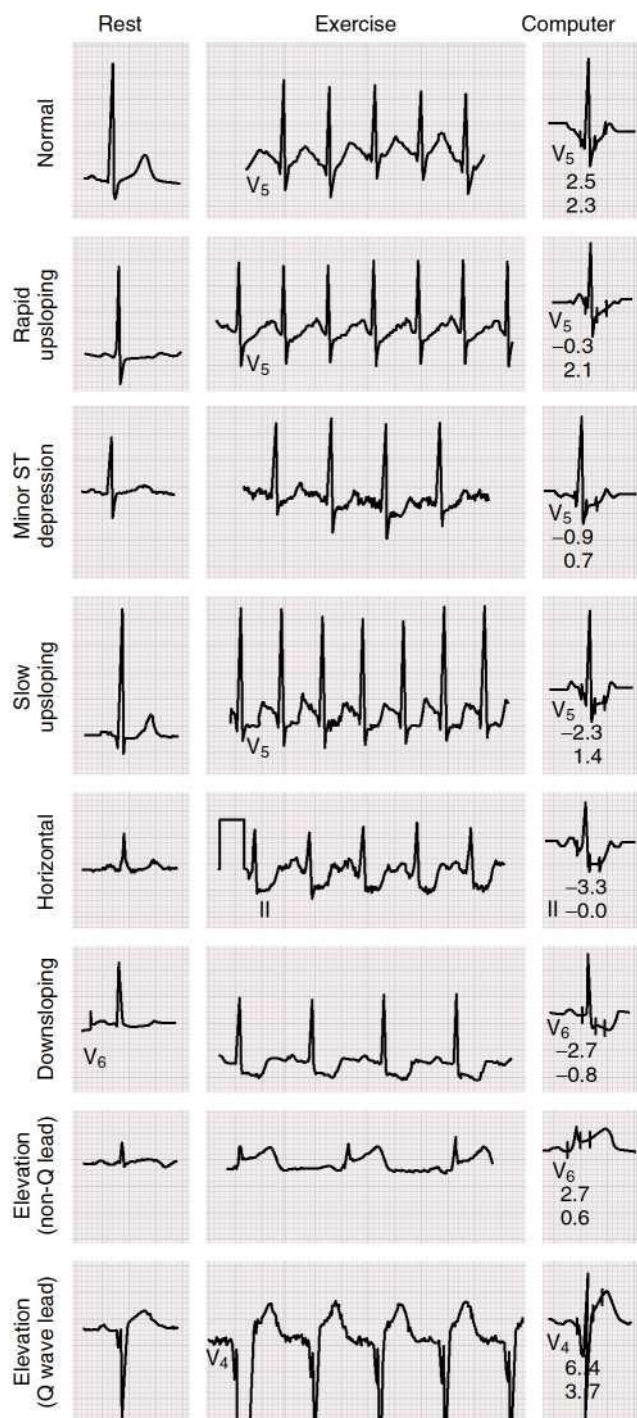
pacienți cu risc scăzut (probabilitate pretest scăzută) sunt supuși ECG de stres, este probabil un număr excesiv de rezultate fals pozitive, în timp ce dacă sunt testați pacienții cu o probabilitate pretest foarte mare, rezultatul fals negativ poate fi mare⁵³ (Fig. 10.3). În consecință, ECG de stres este cel mai probabil să ofere informații de diagnostic utile din punct de vedere clinic la acei pacienți cu probabilitate intermediară de boală pretestare.

Adesea, obiectivul ECG de stres este de a determina dacă simptomele pacientului de disconfort toracic se datorează CAD obstructiv. Implicația presupusă este că, dacă pacientul care prezintă aceste simptome se dovedește a avea una sau mai multe leziuni coronariene care limitează fluxul, el sau ea ar putea beneficia potențial de revascularizare fie cu PCI, fie cu CABG.

Mai multe instrumente/calculatoare probabilistice au căutat să ajute clinicianul în evaluarea probabilității pretestării unui pacient de apariție a CAD obstructivă (vezi Capitolul 7). Ele încorporează caracteristicile importante ale anginei³⁵ precum și vârsta, sexul și alți factori de risc. Un algoritm bine cunoscut este scorul durerii toracice Duke. Acest calculator și-a derivat informațiile fundamentale din rezultatele unui studiu retrospectiv și a fost apoi aplicat prospectiv pentru a-și testa validitatea. Acest calculator generează un scor de probabilitate care evaluează probabilitatea ca simptomele unui pacient individual să se coreleze cu CAD obstructiv semnificativ. Astfel, folosind calculatorul de durere toracică Duke, se poate determina că un anumit pacient are o probabilitate foarte scăzută (probabilitate scăzută înainte de testare) și probabil că nu ar trebui să fie supus unui ECG de stres în evaluarea inițială a diagnosticului. Pe de altă parte, dacă se constată că un pacient are o probabilitate foarte mare de a avea CAD obstructivă semnificativă (de exemplu, un scor Duke durere toracică > 85%), ECG-ul de stres nu este probabil să ofere nicio valoare incrementală suplimentară pentru acel pacient și, mai probabil, el sau ea ar trebui să meargă direct la cateterizare.



Spre deosebire de supradenivelarea ST în cazul IM cu



SMOCHIN. 10.5 Opt modele electrocardiografice de efort tipice în repaus și la efort maxim în timpul testării de efort. Bataia medie progresivă a procesului computerizat corespunde cu datele brute luate în același moment în timpul exercițiului și este ilustrată în ultima coloană. Tiparele reprezintă înrăutățirea răspunsurilor electrocardiografice în timpul efortului. În coloana de bătaii medii computerizate, deplasarea ST80 (numărul de sus) indică magnitudinea deplasării segmentului ST la 80 ms după punctul J în raport cu joncțiunea PQ sau punctul E. Măsurarea pantei segmentului ST (numărul de jos) indică panta segmentului ST și la un moment fix după punctul J până la măsurarea ST80. Cel puțin trei complexe medii neprocesate pe computer cu o linie de bază stabilă ar trebui să îndeplinească criteriile pentru anomalie înainte ca rezultatul electrocardiografic al efortului să poată fi considerat anormal. Răspunsurile normale și cu înclinare rapidă a segmentului ST apar de obicei în timpul efortului. Depresia punctului J cu segmente ST în pantă rapidă este un răspuns comun la o persoană în vârstă, aparent sănătoasă. Depresia minoră a segmentului ST poate apărea ocazional la un volum de muncă submaximal la pacienții cu boală coronariană (CAD); în această figură, segmentul ST este deprimat 0,09 mV (0,9 mm) la 80 ms după punctul J. Un model de pantă lentă a segmentului ST poate sugera un răspuns ischemic la pacienții cu CAD cunoscut sau la cei cu un risc clinic pretest ridicat pentru CAD. Criteriile pentru depresiunea lentă a segmentului ST includ punctul J și depresiunea ST80 > 0,15 mV și o pantă a segmentului ST mai mare de 1,0 mV/s. Acest model poate continua, de asemenea, la deprimarea segmentului ST orizontal sau descendent care va apărea în timpul recuperării. Criteriile clasice pentru ischemia miocardică includ deprimarea orizontală a segmentului ST observată atunci când atât punctul J, cât și depresiunea ST80 sunt > 0,1 mV, iar panta segmentului ST este în intervalul de 1,0 mV/s.

Depresiunea în jos a segmentului ST apare atunci când punctul J și depresiunea ST80 sunt de 0,1 mV, iar panta segmentului ST este -1,0 mV/s. Denivelarea segmentului ST în derivația de infarct non-undă Q apare atunci când punctul J și ST60 sunt > 1,0 mV și reprezintă un răspuns ischemic sever. Denivelarea segmentului ST în teritoriul infarctului (sonda Q) indică o anomalie severă a mișcării peretelui și, în majoritatea cazurilor, nu este considerată un răspuns ischemic. (De la Chaitman BR. Exercise electrocardiographic stress testing. În: Beller GA, ed. Chronic Ischemic Heart Disease. În: Braunwald E, serie ed. Atlas of Heart Diseases. Vol 5. Philadelphia: Current Medicine; 1995:2.1-2.30.)

evaluează această constatare. În absența undelor Q patologice, supradenivelarea ST sugerează ischemie transmurală și este mai probabil asociată cu CAD proximală semnificativă (de exemplu, LAD proximală) sau spasm coronarian. În special, există tot mai multe dovezi că supraînălțarea ST în aVR plumb de > 1 mm (0,1 mV) este un indicator potențial al bolii LAD principală sau proximală stângă semnificativă. ⁵⁴⁻⁵⁶

Bundlet Branch Block

LBBB pe ECG de repaus este o contraindicație pentru testul de stres ECG, deoarece modificările ischemice ale ST nu pot fi interpretate.

În 0,5% din cazurile de teste de stres, în timpul exercițiului se dezvoltă un BBB. Dacă LBBB se dezvoltă cu o HR mai mare de 125 bătăi/min, constatarea nu are nicio consecință în ceea ce privește CAD. Cu toate acestea, dacă LBBB apare în timpul efortului înainte de HR de 125 bătăi/min, are o semnificație prognostică pentru viitoarele evenimente adverse cardiace majore (MACE). RBBB indus de efort nu este asociat cu risc crescut de MACE. Modificările ischemice ale derivațiilor II, III, aVF și I, aVL și V6 pot fi interpretate în contextul RBBB, dar derivațiile ECG V1 până la V4 nu pot fi interpretate. ⁵⁷⁻⁵⁸

Schimbări T-Wave

În general, modificările undei T (inclusiv inversarea sau pseudonormalizarea) nu au relevanță pentru diagnostic. Cu toate acestea, tehnici analitice mai rafinate care utilizează media semnalului pot dezvălui un risc crescut de aritmii ventriculare.

Aritmii

PVC-urile izolate sunt observate în aproximativ 20% din testele de stres și nu au importanță diagnostică. Cu toate acestea, PVC-urile frecvente și TV nesuținută, deși rar observate (2-3% din cazuri), pot avea importanță prognostică. PVC-urile cu o morfologie RBBB în special sugerează un risc crescut pentru MACE.

Aritmiile supraventriculare induse de efort, de exemplu, tahicardia supraventriculară sau fibrilația atrială, nu sunt predictive pentru ischemie. Aceste constatări pot însă prezice apariția tahicardiei supraventriculare sau a fibrilației atriale la o dată ulterioară. ^{59, 60}

PROGNOZĂ

ECG de stres este, de asemenea, un instrument puternic de prognostic. Cu cât pacientul are mai multe leziuni care limitează fluxul și cu cât boala este mai apropiată, cu atât miocardul este mai expus riscului și cu atât este mai probabil ca ECG de stres să fie pozitiv. În plus, cu cât mai mult miocard este expus riscului din cauza bolii coronariene larg răspândite și severe, cu atât mai mulți parametri fiziologici sunt afectați negativ în acest test funcțional.

Capacitate de exercițiu

Capacitatea de exercițiu s-a dovedit a fi un predictor puternic al viitoarelor MACE. Bourque și colab.⁶¹ a constatat că capacitatea unui pacient de a realiza mai mult de 10 MET de efort a avut o valoare predictivă negativă puternică pentru MACE și absența ischemiei semnificative (> 10%) ale VS.⁶¹⁻⁶³ În schimb, pacienții cu boală severă sunt limitate în capacitatea lor de a exercita. Acest lucru este observat în mai multe moduri. În primul rând, durata testului este limitată. Este adesea limitată din cauza - simptomelor anginoase dar și din cauza capacității diminuate a pacientului de a lucra. La unii pacienți, această capacitate diminuată de a efectua munca se datorează incapacității (în absența p -blocantelor) de a-și crește în mod corespunzător HR în timpul efortului. Această constatare, denumită *insuficiență cronotropă*, este un predictor puternic al evenimentelor cardiace adverse.⁶⁴⁻⁶⁷

Alternativ, unii pacienți pot avea o capacitate redusă de a efectua exerciții fizice din cauza ischemiei extinse care scade volumul vascular cerebral și, prin urmare, scade CO și, prin urmare, capacitatea de a efectua activități cardiace. În extremă, ischemia miocardică larg răspândită se poate reflecta într-o scădere a tensiunii arteriale sistolice (definită ca o scădere de 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice față de tensiunea arterială sistolică în repaus). Într-adevăr, hipotensiunea indusă de efort este asociată cu un prognostic prost și cu o probabilitate mai mare ca pacientul să aibă boala principală lăsată sau CAD severă cu trei vase. Indiferent de mecanismul fiziologic de bază, pacienții care nu pot face exerciții fizice până la obiectivul de 85% din FC maximă prezisă sunt considerați cu risc mai mare de evenimente cardiace.⁴⁷⁻⁴⁹

Răspunsul ritmului cardiac

Accelerarea timpurie a HR sugerează decon condiționare. Cu toate acestea, fibrilația atrială poate deruta această problemă. În plus, accelerarea precoce a HR poate indica anemie sau disfuncție sistemică semnificativă a VS.⁶⁸ În timpul recuperării, tonusul vagal crește și tonusul simpatic scade. Acest lucru duce la o scădere treptată a HR la persoanele sănătoase. O recuperare anormală (mai lentă decât de obicei pentru a reveni la HR de repaus de bază) ar sugera o condiționare proastă.⁶⁹

Un răspuns anormal ar fi:

- < 12 bătăi/min după 1 min de recuperare în picioare
- < 18 bătăi/min după 1 min de recuperare stând pe scaun
- < 42 de bătăi/min după 2 minute de recuperare în timp ce stai.

Răspunsul tensiunii arteriale

Tensiunea arterială sistolică crește în mod normal cel puțin la mai mult de 140 mm Hg la efort maxim. Produsul dublu (HR maximă x PAS maximă) depășește în mod normal 20.000. O tensiune arterială sistolică care nu depășește 140 mm Hg și un produs dublu care nu depășește 10.000 sugerează un prognostic prost.

O scădere a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 10 mm Hg după o creștere inițială indică un prognostic foarte prost. Cu toate acestea, trebuie să fim conștienți de o pseudoscădere a tensiunii arteriale sistolice în cazul unui pacient anxios a cărui tensiune arterială sistolică a fost excesiv de crescută în repaus, dar „s-a așezat” odată ce a început testul.^{43 - 70} O creștere excesivă a tensiunii arteriale sistolice peste 220 mm Hg sugerează hipertensiune arterială care a rămas nediagnosticată anterior.

Modificări ECG

Momentul din timpul fazei de efort în care apare o depresie semnificativă a ST este foarte important și poate fi denumit *pragul ischemic*. Durata exercițiului se referă la performanța muncii și, prin urmare, la cererea de O₂. Ischemia care apare cu o sarcină de lucru scăzută (în decurs de 6 minute) corespunde unui prognostic nefavorabil și unei probabilități ridicate de afecțiune principală stângă, proximală și/sau a trei vase.

Factorii importanți care leagă depresia ST cu probabilitatea unei boli semnificative sunt:

1. Un timp mai scurt pentru a induce depresia ST semnificativă
2. Durata modificărilor ischemice (numărul de minute în care depresia ST persistă în recuperare). De obicei, depresia ST durează cu cel puțin 2 minute înainte ca depresia ST să se normalizeze. Depresia ST care durează mai mult de 5 minute ar sugera un prognostic prost.
3. Numărul de derivații care prezintă depresie ST
4. Adâncimea depresiunii ST
5. Elevație mai degrabă decât depresie

Duke Treadmill Scor

Scorul pentru banda de alergare Duke combină și echilibrează câțiva parametri importanți de testare. Acesta oferă un mijloc cuantificabil pentru a determina probabilitatea ca un rezultat pozitiv să reflecte CAD obstructiv semnificativ și servește ca un indicator de prognostic important.⁵⁰

The Duke treadmill score	Duration of exercise in minutes (on Bruce protocol)	{5 x (ST depresie)} {4 x (variabilă angină)}
	Measured in mm	0 = Fără angină 1 = Angina usoară 2 = Angina limitativă

Capacitatea de efort (timpul pe protocolul de efort) și gradul de depresie ST sunt poate cele mai importante variabile de prognostic (Fig. 10.6). Scorul pe banda de alergare Duke este relevant din punct de vedere prognostic atât pentru bărbați, cât și pentru femei.⁷¹

Ischemie tăcută

Adesea, pacienții vor îndeplini criteriile ECG pentru ischemie în timpul testării pe banda de alergare în absența simptomelor. Aceasta este denumită *ischemie miocardică silențioasă*, care este, de asemenea, un termen folosit pentru a descrie modificările ischemice observate la ECG ambulator (nu este discutată aici). Revizuirea datelor legate de semnificația prognostică a acestei constatări este mixtă, deoarece se întinde pe epoci de schimbări semnificative în terapia medicală și intervențională.⁷²

Datele timpurii din registrul Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS) din 1988 au evaluat incidența IM și a morții subite la pacienții cu boală coronariană cunoscută și ischemie simptomatică față de ischemie indusă de efort asimptomatică.⁷³ În cadrul studiului, 424 de pacienți cu modificări ST asimptomatice în timpul testelor de efort au fost comparați cu 456 de pacienți cu modificări ST și angină pectorală. La 7 ani de urmărire au existat rate similare atât ale IM (20% față de 18%), cât și ale morții cardiace subite (9% față de 7%). Nu a existat nicio diferență semnificativă între cele două grupuri și ambele grupuri au avut rate semnificativ mai mari de evenimente adverse decât martorii potriviți în aceeași perioadă. Acest lucru sugerează că pacienții cu semne de ischemie, dar fără simptome au fost expuși aceluiași risc ca și cei care au prezentat angină (Fig. 10.7).

Un studiu mai recent din 2003 a evaluat 356 de pacienți după intervenție coronariană cu efort miocardic perfuzional :⁷⁴ 23% dintre pacienții testați au prezentat dovezi de ischemie a vasului

țină și 62% dintre acești pacienți nu au prezentat simptome. Pe parcursul a 4 ani de urmărire, descoperirea ischemiei silențioase a prezis rate mai mari de deces cardiac, IM sau revascularizare decât fără ischemie, dar un rezultat mai bun decât ischemia simptomatică.

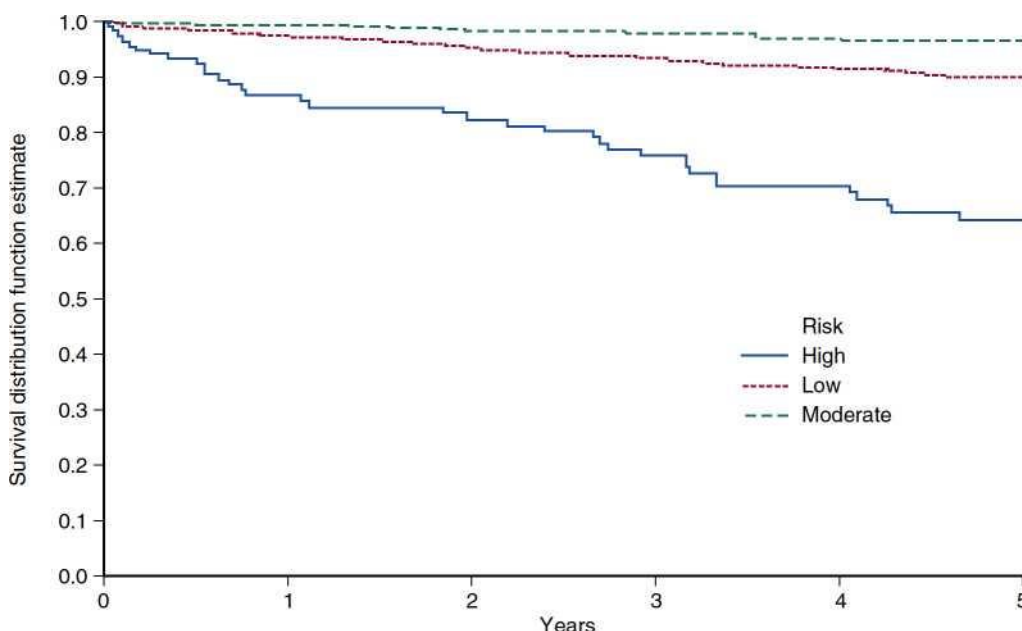
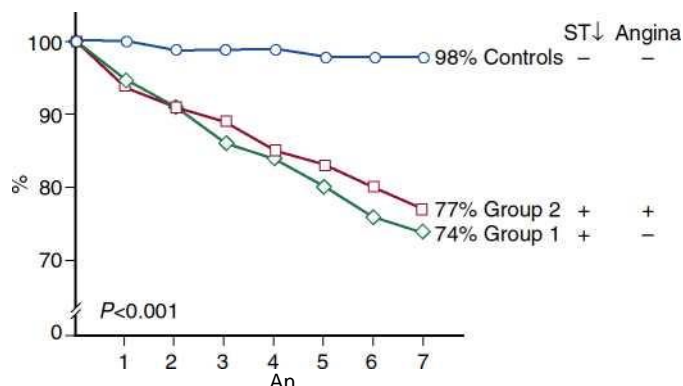


FIG. 10.6 The prognostic value of the Duke treadmill score (DTS) is illustrated in these Kaplan-Meier survival curves of patients with low- (DTS $> +5$), intermediate- (DTS $< +4$ to -10), and high-risk (< -10) for cardiovascular events. (From Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying CAD subgroups. *Circulation*. 1998;98:1622-1630.)



SMOCHIN. 10.7 Probabilitatea cumulativă de 7 ani de a rămâne liber de infarctul miocardic și moarte subită în rândul pacienților cu modificări ischemice la testarea de stres, cu sau fără simptome. (Adaptat de la Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Riscul de a dezvolta un infarct miocardic acut sau moarte subită coronariană la pacienții cu ischemie miocardică silențioasă indusă de efort. Un raport din registrul Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am J Cardiol*. 1988;62:1515.)--

Având dovezi care arată că ischemia silențioasă prezice rezultate slabe, nu este surprinzător faptul că studiile au evaluat efectul revascularizării care vizează ischemia silențioasă asupra acestor rezultate. Studiul pilot de ischemie cardiacă asimptomatică (ACIP) a testat angioplastia coronariană transluminală percutanată (PTCA) și CABG versus terapia medicală la pacienții cu ischemie silențioasă observată la ECG ambulator și un test de toleranță la efort anormal.⁷⁵ Toți pacienții erau fără simptome la momentul modificărilor ischemice și o treime nu prezentau niciun fel de simptome de angină pectorală. Pacienții randomizați la revascularizare au avut o îmbunătățire semnificativă a eliminării ischemiei silențioase (55% față de 40%) și rate mai scăzute ale unui compozit, inclusiv deces, IM, revascularizare și angină instabilă decât cei randomizați pentru terapie medicală.

Mai recent, în 2012, o analiză post-hoc a studiului Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) a evaluat diferențele potențiale la

pacienții cu CAD cunoscute tratați fie cu terapie medicală optimă (OMT) fie cu PCI.⁷⁶ Din cei 2280 de pacienți din studiu, 283 (12%) nu au avut istoric de simptome anginoase. Comparativ cu pacienții cu simptome, cei cu ischemie miocardică silențioasă au avut mai puține revascularizări, indiferent de atribuirea tratamentului (27% față de 16%) și mai puține spitalizări pentru sindrom coronarian acut (12% față de 7%). În rândul pacienților cu ischemie silențioasă, nu a fost observată nicio diferență semnificativă în ceea ce privește rezultatele decesului, IM sau spitalizării pentru sindrom coronarian acut între cei alocați la OMT sau PCI.

Luând o abordare diferită, în 2004, studiul Aggressive Diagnosis of Restenosis (ADORE) a înrolat 342 de pacienți după PCI pentru a testa o strategie de testare de rutină la stres, indiferent de simptome, comparativ cu o abordare selectivă în care testarea a fost efectuată numai atunci când este indicat clinic.⁷⁷ Rezultatele măsurate, care au inclus capacitatea de efort, starea funcțională și scorurile calității vieții, nu au arătat nicio diferență la 9 luni între cele două grupuri.

Rezultatele studiilor ADORE și ale OMT versus PCI în epoca terapiei medicale moderne susțin recomandările ghidurilor AHA/ACC împotriva testării de rutină la stres la pacienții asimptomatici după revascularizare în absența indicațiilor clare. Testele de stres sunt efectuate ocazional pentru alte indicații decât angina pectorală, cum ar fi evaluarea preoperatorie. Atunci când în aceste studii se constată ischemie silențioasă, decizia cu privire la modul de a proceda este mai dificilă. Este necesar să se ia în considerare caracteristicile pacientului și motivul pentru care a fost comandat testul înainte de a lua o decizie cu privire la modul de a proceda. Pe baza datelor recente, continuarea TOM în monoterapie poate reprezenta cea mai potrivită strategie pentru majoritatea pacienților cu ischemie silențioasă.

EFICACITATE TERAPEUTICĂ

O altă strategie pentru utilizarea ECG de stres la pacienții cu CAD obstructiv cunoscut este de a determina obiectiv eficacitatea cacy a terapiei medicale. Prin utilizarea măsurilor obiective ale unui ECG de stres, pragul ischemic poate fi comparat înainte și după terapie și astfel se poate obține o măsură cuantificabilă a eficacității tratamentului. În plus, cel

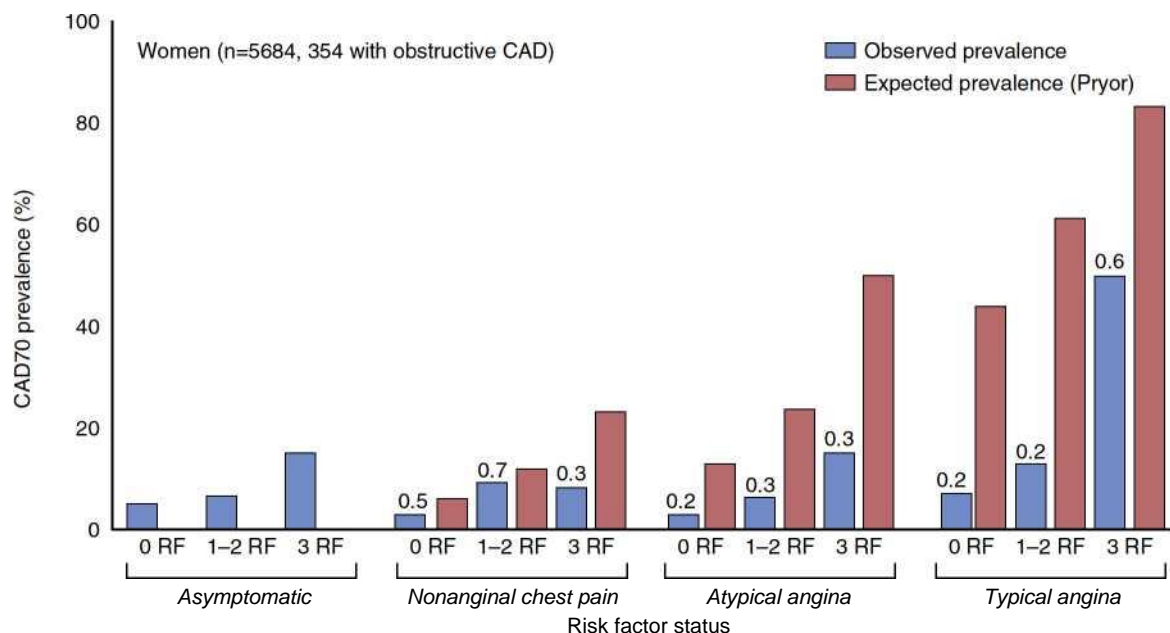


FIG. 10.8 Pretest probability in women. These results are based on a registry of over 14,000 patients. Observed prevalence and expected prevalence of angiographically confirmed greater than or equal to 70% stenotic coronary artery disease (CAD 70) in the study's women. Expected prevalence was calculated using the algorithm described by Pryor et al., which incorporates sex, age, angina typicality, history of prior myocardial infarction, presence of Q waves on resting electrocardiogram (ECG), and presence of three risk factors (RFs): diabetes, dyslipidemia, and active smoking. Study patients were assumed to have no Q waves on resting ECG. Within each system category, patients were subgrouped by number of RFs. In all groups, expected prevalence was higher than observed prevalence. The differences were particularly dramatic in patients with atypical angina or typical angina and less than three RFs, for whom observed-to-expected ratios were less than 0.4. (From Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of Angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomography angiography: results from the multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124:2423-2432, 1-8.)

pragul de simptome, modificările ischemice ale segmentului ST și durata pe banda de alergare pot fi parametri utili pentru a stabili un nou prag ischemic la pacienții aflați sub tratament medical și pentru a oferi recomandări cu privire la intensitatea exercițiilor fizice (adică, prescrierea de exerciții).

Femei

Subiecții din majoritatea studiilor care evaluează sensibilitatea și specificitatea ECG de stres au fost predominant bărbați. O meta-analiză a acestor studii a relevat o sensibilitate de 68% și o specificitate de 77%. În schimb, studiile la femei au sugerat o sensibilitate substanțial mai mică de 31% cu o specificitate de 71%.⁷¹ Există o prevalență relativ scăzută a bolii, în special la femeile aflate în premenopauză. Cheng și colab.⁷⁸ (Fig. 10.8) a folosit CCTA pentru a evalua prevalența CAD în rândul femeilor și a constatat că vârsta, caracteristicile anginei și trei sau mai mulți factori de risc Framingham tradiționali au permis stratificarea în cohorte cu risc scăzut, mediu și înalt. Studiile ulterioare ale femeilor cu risc intermediar de CAD au relevat o sensibilitate de 61% și o specificitate de 70% a ECG de stres.⁷¹

Important, s-a observat că depresia ST la ECG de stres nu este o variabilă de diagnostic la fel de fiabilă pentru femei în comparație cu bărbați.⁷¹ Acest lucru este valabil mai ales atunci când o femeie are depresie ST la ECG de bază.

Capacitatea de efort este un predictor foarte important al CAD obstructive și al evenimentelor cardiace adverse la femei.⁷⁹ Scorul pentru banda de alergare Duke oferă o predicție similară a evenimentelor la femei în comparație cu bărbații.⁸⁰ Deoarece ECG de stres are o valoare predictivă negativă puternică pentru femeile care pot exercita și care au un ECG normal de repaus, ghidurile ACC/AHA recomandă ECG de stres ca primul test funcțional de luat în considerare la femeile cu risc intermediar.

30

Pacienții asimptomatici cu CAD cunoscute care sunt activi (capabili să efectueze cel puțin 4 MET, de exemplu, treburile casnice ușoare) sunt, în general, considerați a fi candidați rezonabili pentru intervenție chirurgicală.⁸¹ Cu toate acestea, la pacienții care au un sindrom de durere toracică nedagnosticat anterior, un ECG de stres poate fi util. Se poate folosi ECG de stres pentru a determina în mod obiectiv pragul ischemic la pacienții simptomatici cu CAD cunoscut. Se poate folosi mai multă prudență sau se poate lua în considerare intensificarea terapiei medicale înainte de operație dacă pacientul dezvoltă ischemie miocardică la un volum de muncă relativ scăzut. În cele din urmă, s-ar putea lua în considerare evaluarea preoperatorie cu ECG de stres la pacienții care nu prezintă simptome, dar sunt în general foarte sedentari (< 4 MET). Cu toate acestea, acești pacienți ar putea să nu fie capabili să efectueze un test de stres adecvat și un test de stres farmacologic poate fi o opțiune mai bună.

CONCLUZII

ECG cu 12 derivații rămâne un instrument esențial pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de CAD acută și cronică și diferitele aritmii care însoțesc CAD. Chiar și într-o eră a tehnologiei imagistice avansate, ECG-ul de stres își păstrează poziția ca mijlocul cel mai rentabil pentru a evalua majoritatea pacienților cu probabilitate cunoscută și intermediară pentru CAD. Astfel, aceste teste relativ simple și ieftine vor rămâne probabil în armamentul de diagnostic al clinicianului pentru anii următori.

Referințe

- Einhoven W: Un nouveau galvanometre, *Arch Neerl SciExactes Nat* 625-630, 1901.
- Schlant RC, Adolph RJ, DiMarco JP, et al.: Ghid pentru electrocardiografie. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Comitet on Electrocardiography), *J Am Coll Cardiol* 19:473-481, 1992.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA și colab.: Ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea și îngrijirea perioperatorie a sistemului cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea din 2002 a Ghidurilor dezvoltate pentru colaborarea non-cardiovasculară pentru chirurgie perioperatorie): Societatea de Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea de Ritm Inimă, Societatea Anestezilor Cardiovasculare, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea pentru Medicină și Biologie Vasculară și Societatea pentru Chirurgie Vasculară, *Circulație* 116:e418-e499, 2007.
- Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT, și colab.: Bundle branch block la pacienții cu boală coronariană cronică: corelații angiografice și semnificație prognostică, *J Am Coll Cardiol* 10:73-80, 1987.
- Schneider JF, Thomas Jr HE, Kreger BE, și colab.: Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study, *Ann Intern Med* 90:303-310, 1979.
- Surawicz B, Childers R, Deal BJ și colab.: Recomandări AHA/ACCF/HRS pentru standardizarea și interpretarea electrocardiogramei: partea a III-a: tulburări de conducere intraventriculară: o declarație științifică a Comitetului pentru Electrocardiografie și Aritmii ale Asociației Americane de Inimă, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Fundația Colegiului American de Cardiologie; și Societatea Ritmului Inimii. Aprobate de Societatea Internațională pentru Electrocardiologie Computerizată, *J Am Coll Cardiol* 53:976-981, 2009.
- Rotman M, Triebwasser JH: A clinical and follow-up study of right and left bundle branch block, *Circulation* 51:477-484, 1975.
- Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP și colab.: Istoria naturală a blocului de ramuri izolate, *Am J Cardiol* 77:1185-1190, 1996.
- Strauss DG, Loring Z, Selvester RH, și colab.: Dreapta, dar nu stânga, blocul de ramificație este asociat cu cicatrice anteropetale mare, *J Am Coll Cardiol* 62:959-967, 2013.
- Frink RJ, James TN: Aportul normal de sânge la om, ramurile lui și mănunchiul proximal, *Circulation* 47:8-18, 1973.
- Brilakis ES, Wright RS, Kopecky SL și colab.: Blocul de ramificație ca un predictor al supraviețuirii pe termen lung după infarctul miocardic acut, *Am J Cardiol* 88:205-209, 2001.
- Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D și colab.: Precizia tehnicilor non-invasive pentru diagnosticul bolii coronariene și predicția evenimentelor cardiace la pacienții cu bloc de ramură stângă: o meta-analiză, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:1442-1451, 2006.
- Rowe DW, Oquendo I, Depuey EG, și colab.: Diagnosticul noninvasiv al bolii coronariene la pacienții cu bloc de ramură stângă, *Tex Heart Inst J* 9:397-406, 1982.
- Supariwala AA, Po JR, Mohareb S, și colab.: Prevalența și prognosticul pe termen lung al pacienților cu bloc complet de ramură (ramură dreaptă sau stângă) cu fracțiune normală de ejecție a ventriculului stâng referenți pentru ecocardiografie de stres, *Echocardiography* 32:483-489, 2015.
- Clerc OF, Possner M, Maire R și colab.: Asocierea blocului de ramură stângă cu boala coronariană obstructivă pe angiografia CT coronariană: un studiu caz-control, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17(7):765-771, 2016.
- Pratt CM, Moye LA: Procesul de suprimare a aritmiei cardiace. Casting suppression într-o lumină diferită, *Circulation* 91:245-247, 1995.
- Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y și colab.: Ablația cu cateter cu radiofrecvență a complexelor ventriculare premature din tractul de ieșire al ventriculului drept îmbunătățește dilatarea ventriculului stâng și starea clinică la pacienții fără boală cardiacă structurală, *J Am Coll Cardiol* 45:1259-1265, 2005.
- Sekiguchi Y, Aonuma K, Yamauchi Y și colab.: Efecte hemodinamice cronice după ablația cu cateter cu radiofrecvență a bătailor premature ventriculare monomorfice frecvente, *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:1057-1063, 2005.
- Baman TS, Lange DC, Ilg KJ și colab.: Relația între sarcina complexelor ventriculare premature și funcția ventriculară stângă, *Heart Rhythm* 7:865-869, 2010.
- Penela D, Van Huls Van Taxis C, Aguinaga L și colab.: Modelul de recuperare neurohormonală, structurală și funcțională după ablația prematură a complexului ventricular este independent de starea bolii cardiace structurale la pacienții cu fracțiune de ejecție ventriculară stângă deprimată: un studiu prospectiv multicentric, *J Am Coll Cardiol* 62:1195-1202, 2012.
- Sarrazin JF, Labounty T, Kuhne M și colab.: Impactul ablației cu radiofrecvență a complexelor ventriculare premature post-infarct frecvente asupra fracției de ejecție a ventriculului stâng, *Ritm cardiac* 6:1543-1549, 2009.
- Penela D, Acosta J, Aguinaga L, et al.: Ablația PVC-ului frecvent la pacienții care îndeplinesc criteriile de prevenire primară ICD implant: safety of withholding the implant, *Heart Rhythm* 12:2434-2442, 2015.
- Raumio H, Rissanen V, Romppanen T și colab.: Modificări în complexul QRS și segmentul ST în infarctele miocardice transmurale și subendocardice. Un studiu clinicopatologic, *Am Heart J* 98:176-184, 1979.
- Clemmensen P, Grande P, Saunamaki K și colab.: Evoluția anomaliilor electrocardiografice și ecocardiografice în timpul celor 4 ani după primul infarct miocardic acut, *Eur Heart J* 16:1063-1069, 1995.
- Albert DE, Califf RM, LeCocq DA, și colab.: Rate comparative de rezoluție a modificărilor QRS după infarctele miocardice acute operative și neoperatorii, *Am J Cardiol* 51:378-381, 1983.
- Delewi R, Ijff G, van de Hoef TP, și colab.: Unde Q patologice în infarctul miocardic la pacienții tratați prin PCI primară, *JACC Cardiovasc Imaging* 6:324-331, 2013.
- Master AM, Jaffe H: Schimbările electrocardiografice după efort la pacienții cu angină pectorală, *J Mt Sinai Hosp* 7, 1941.
- Bruce RA: Evaluarea capacității funcționale și a toleranței la efort a pacienților cardiaci, *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 25:321-326, 1956.
- Senior R, Monaghan M, Becher H, et al.: Ecocardiografia de stres pentru diagnosticul și stratificarea riscului la pacienții cu boală coronariană suspectată sau cunoscută: o evaluare critică. Sprijinit de Societatea Britanică de Ecocardiografie, *Heart* 91:427-436, 2005.
- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P și colab.: Standarde de exerciții pentru testare și antrenament: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 128:873-934, 2013.
- Vella CA, Rogers RA: O revizuire a răspunsului volumului stroke la exercițiu vertical la subiecți sănătoși, *Br J Sports Med* 39:190-195, 2005.
- Myers J, Buchanan N, Walsh D, și colab.: Comparison of the ramp versus standard exercise protocols, *J Am Coll Cardiol* 17:1334-1342, 1991.
- Ghidurile Colegiului American de Medicină Sportivă pentru testarea și prescripția fizică, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013.
- Myers J, Arena R, Franklin B și colab.: Recomandări pentru laboratoarele de exerciții clinice: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 119:3144-3161, 2009.
- Diamond GA, Forrester JS: Analiza probabilității ca ajutor în diagnosticul clinic al bolii coronariene, *N Engl J Med* 300:1350-1358, 1979.
- Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, și colab.: Prevalența angiografică a bolii coronariene cu risc ridicat în subșeri de pacienți (CASS), *Circulation* 64:360-367, 1981.
- Pryor DB, Harrell Jr FE, Lee KL, și colab.: Estimarea probabilității unei boli coronariene semnificative, *Am J Med* 75:771-780, 1983.
- Pryor DB, Shaw L, McCants CB, și colab.: Value of the history and physical in identifying patients cu risc crescut de boală coronariană, *Ann Intern Med* 118:81-90, 1993.
- Vankatesan S: *Braunwald's Heart Disease*, ed 3, 1992, p. 125.
- Ellestad MH, Savitz S, Bergdall D și colab.: Testul de stres fals pozitiv. Analiza multivariată a 215 subiecți cu date hemodinamice, angiografice și clinice, *Am J Cardiol* 40:681-685, 1977.
- Marwick TH, Torelli J, Harjai K, și colab.: Influența hipertrofiei ventriculare stângi asupra detectării bolii arterei coronariene folosind ecocardiografia de efort, *J Am Coll Cardiol* 26:1180-1186, 1995.
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K și colab.: Ghidul clinicianului pentru testarea efortului cardiopulmonar la adulți: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 122:191-225, 2010.
- Le VV, Mitiku T, Sungar G și colab.: Răspunsul tensiunii arteriale la testarea dinamică a efortului: o revizuire sistematică, *Prog Cardiovasc Dis* 51:135-160, 2008.
- Rodgers GP, Ayanian JZ, Balady G și colab.: Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Declarație de competență clinică privind testarea la stres. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence, *Circulation* 102:1726-1738, 2000.
- Skalski J, Allison TG, Miller TD: Siguranța testării de efort cardiopulmonar într-o populație cu boli cardiovasculare cu risc ridicat, *Circulation* 126:2465-2472, 2012.
- Maglauri M: Comunicare personală cu autorul referitor la: testul de efort în boala coronariană.
- Peterson PN, Magid DJ, Ross C și colab.: Asociația capacității de exercițiu pe banda de alergare cu evenimentele cardiace viitoare la pacienții referenți pentru testarea efortului, *Arch Intern Med* 168:174-179, 2008.
- Keteyian SJ, Bawner CA, Savage PD și colab.: Capacitatea aerobă de vârf prezice prognostic la pacienții cu boală coronariană, *Am Heart J* 156:292-300, 2008.
- Kim ES, Ishwaran H, Blackstone E, și colab.: Validări externe prognostice și comparații ale predicțiilor capacității de exercițiu ajustate în funcție de vârstă și sex, *J Am Coll Cardiol* 50:1867-1875, 2007.
- Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, și colab.: Utilizarea unui scor prognostic pe banda de alergare în identificarea subgrupurilor de diagnostic coronarian, *Circulation* 98:1622-1630, 1998.
- Idibicars RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al.: ACC/AHA 2002 ghidul de actualizare pentru teste de efort: articol rezumat: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitet to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines), *Circulation* 106:1082, 3-106:1828.
- Rifkin RD, Hood Jr WB: Analiza bayesiană a testării electrocardiografice la efort, *N Engl J Med* 297:681-686, 1977.
- Weustink AC, de Feyter PJ: Rolul tomografiei computerizate multi-slice în gestionarea stabilă a anginei: o perspectivă actuală, *Neth Heart J* 19:336-343, 2011.
- Vorobiof G, Ellestad MH: Lead aVR: mort sau pur și simplu uitat? *JACC Cardiovasc Imaging* 4:187-190, 2011.
- Polizos G, Ellestad MH: Semnificația puterii plumbului în timpul testării la efort, *Ann Noninvasive Electrocardiol* 12:59-63, 2007.
- Ellestad MH: Semne electrocardiografice neconvenționale de ischemie în timpul testării de efort, *Am J Cardiol* 102:949-953, 2008.
- Stein R, Nguyen P, Abella J și colab.: Prevalența și semnificația prognostică a blocului de ramură drept indus de exerciții, *Am J Cardiol* 105:677-680, 2010.
- Stein R, Ho M, Oliveira CM, et al.: Exercise-induced bundle branch block: prevalence and prognosis, *Arch Bras Cardiol* 97:26-32, 2011.
- Morise AP: Teste de efort în bolile cardiace nonaterosclerotice: cardiomiopatie hipertrofică, boli valvulare ale inimii și aritmii, *Circulation* 123:216-225, 2011.
- Eckart RE, Field ME, Hruczkowski TW, și colab.: Asociația morfologiei electrocardiografice a aritmiei ventriculare induse de efort cu mortalitatea, *Ann Intern Med* 149:451-460, 2008, W82.
- Bourque JM, Holland BH, Watson DD, et al.: Atingerea unui volum de muncă de exercițiu de > sau = 10 echivalenți metabolici prezice un risc foarte scăzut de ischemie inductibilă: magistrica de perfuzie miocardică are un rol? *J Am Coll Cardiol* 54:538-545, 2009.
- Bourque JM, Charlton GT, Holland BH și colab.: Prognosticul la pacienții care obțin ≥ 10 MET la testele de efort: a fost utilă magistrica SPEC? *J Nucl Cardiol* 18:230-237, 2011.
- Bourque JM, Beller GA: Valoarea ECG de efort pentru stratificarea riscului în CAD suspectat sau cunoscut în era tehnologiilor avansate de imagistică, *JACC Cardiovasc Imaging* 8:1309-1321, 2015.
- Brubaker PH, Kitzman DW: Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management, *Circulation* 123:1010-1020, 2011.
- Dobre D, Zannad F, Keteyian SJ și colab.: Asociere între frecvența cardiacă în repaus, indicele cronotrop și rezultatele pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă care primesc terapie cu beta-blocante: date din studiul HF-ACTION, *Eur Heart J* 34:2271-2280, 2013.
- Maddox TM, Ross C, Ho PM și colab.: Importanța prognostică a recuperării anormale a frecvenței cardiace și a răspunsului cronotrop în rândul pacienților cu testul pe bandă de alergare, *Am Heart J* 156:736-744, 2008.
- Khan MN, Pothier CE, Lauer MS: Incompetența cronotropică ca predictor al morții în rândul pacienților cu electrograme normale care iau beta-blocante (metoprolol sau atenolol), *Am J Cardiol* 96:1328-1333, 2005.
- Președintele BR: Ar trebui să fie utilizată accelerarea precoce a ritmului cardiac în timpul exercițiului pentru a stratifica riscul pacienților cu boală coronariană suspectată sau stabilită? *Circulație* 115:430-431, 2007.
- Johnson NP, Goldberger JJ: Valoarea prognostică a recuperării tardive a ritmului cardiac după exercițiul pe banda de alergare, *Am J Cardiol* 110:45-49, 2012.
- Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, et al.: Exerciție blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals, *Circulation* 121:2109-2116, 2010.
- Kohli P, Gulati M: Exerciție stress testing in women: going back to the basics, *Circulation* 122:2570-2580, 2010.
- Conti CR, Bavry AA, Petersen JW: Silent ischemia: clinical relevance, *J Am Coll Cardiol* 59:435-441, 2012.
- Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al.: Riscul de a dezvolta un infarct miocardic acut sau moarte subită coronariană la pacienții cu ischemie miocardică silențioasă indusă de efort. Un raport din registrul Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS), *Am J Cardiol* 62:1155-1158, 1988.
- Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, și colab.: Rezultatul pe termen lung al pacienților cu ischemie silențioasă versus simptomatică la șase luni după intervenția coronariană percutanată și stentarea, *J Am Coll Cardiol* 42:33-40, 2003.
- Bourassa MG, Pepine CJ, Forman SA și colab.: Studiu pilot de ischemie cardiacă asimptomatică (ACIP): efectele angioplastiei coronariene și ale chirurgiei de bypass coronarian asupra anginei și ischemiei recurente. Investigatorii ACIP, *J Am Coll Cardiol* 26:606-614, 1995.
- Gosselin G, Teo KK, Tangway JF și colab.: Eficacitatea intervenției coronariene percutanate la pacienții cu ischemie miocardică silențioasă (analiza post-hoc a studiului COURAGE), *Am J Cardiol* 109:954-959, 2012.
- Eisenberg MJ, Blankenship JC, Huynh T, și colab.: Evaluarea testelor funcționale de rutină după intervenția coronariană percutanată, *Am J Cardiol* 93:744-747, 2004.
- Cheng YY, Berman DS, Rozanski A și colab.: Performanța abordării tradiționale bazate pe vârstă, sexul și angina pectorală pentru estimarea probabilității pretest de boală coronariană semnificativă din punct de vedere angiografic la pacienții supuși angiografiei coronariene computer-tomografice: rezultate de la Evaluarea multinațională a angiografiei coronariene CT pentru rezultatele clinice: Circulation Multicenter International (CONFIRM) 124:2423-2432, 2011, 1-8.
- Robert AR, Melin JA, Detry JM: Analiza discriminantă logică îmbunătățește acuratețea diagnosticului testării de efort pentru boala coronariană la femei, *Circulation* 83:1202-1209, 1991.
- Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, et al.: Value of exercise treadmill testing in women, *J Am Coll Cardiol* 32:1657-1664, 1998.
- Fundația American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară și colab.: 2009 ACCF/AHA s-a concentrat asupra actualizării beta-blocade perioperatorii încorporate în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea perioperatorie și îngrijirea pentru chirurgia noncardiacă *Am Coll Cardiol*, J. 54:e13-e118, 2009.



INTRODUCERE, 128

DETECȚIA ARTEREI CORONARIE
BOALA, 128

Fiziopatologia ischemiei miocardice, 128
Modificări regionale ale mișcării peretelui
în ischemia și infarctul miocardic, 128
Ecocardiografie de repaus, 129
Ecocardiografie de stres, 129
Ecocardiografie cu contrast pentru

opacificarea ventriculului stâng, 133
Ecocardiografie miocardică cu contrast,
134

EVALUAREA VENTRICULARULUI STÂNG
DISFUNCTIE, 136

Evaluarea cantitativă a funcției sistolice
ventriculare stângi, 136
Funcția diastolică a ventriculului stâng,
140

Disfuncție ventriculară stângă, 141

COMPLICAȚII STRUCTURALE
DATORATE
BOALA CORONARIANĂ, 144

Anevrism ventricular stâng, 144
Pseudoaneurism, 144
Formația de trombi, 144

REZUMAT, 145

REFERINȚE, 145

INTRODUCERE

De-a lungul mai multor decenii, ecocardiografia a evoluat - considerabil pentru a oferi o evaluare cuprinzătoare a structurii și funcției cardiace într-o manieră cu adevărat la pat.¹ Ecocardiografia este o tehnică ușor disponibilă, care este portabilă, ieftină și lipsită de radiații. Modalitățile de imagistică ecocardiografică includ acum modul M, bidimensional, Doppler de flux, cartografiere a fluxului de culori, Doppler tisulară, imagistica de contrast, tridimensională și urmărirea speckle. Ecocardiografia poate fi, de asemenea, aplicată împreună cu efortul fizic sau stresul farmacologic în evaluarea diagnostică a bolii coronariene (CAD) și pentru anumite afecțiuni non-coronare. În plus, ecocardiografia poate fi efectuată pe cale transesofagiană, nu numai în scopuri de diagnostic, ci din ce în ce mai mult pentru ghidare imagistică în timpul intervențiilor structurale cardiace sub anestezie generală. În consecință, indicațiile pentru ecocardiografie sunt variate, ducând la publicarea a numeroase ghiduri internaționale pentru standardizarea metodologiilor și utilizarea adecvată a tehnicii în diferite afecțiuni cardiace.²⁻⁵

În acest capitol, aplicarea clinică a ecocardiografiei va fi împărțită în trei mari categorii, după cum urmează: (1) detectarea CAD, (2) evaluarea disfuncției ventriculare stângi (LV) și (3) delimitarea complicațiilor structurale.

DETECȚIA BOLII CORONARIANE

Fiziopatologia ischemiei miocardice

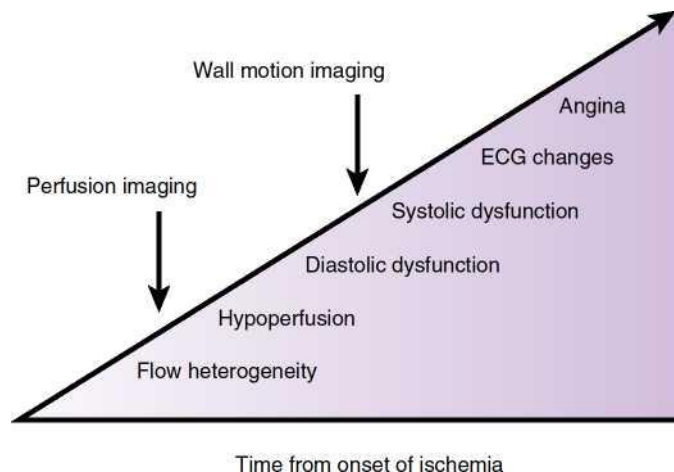
Modificările fiziopatologice care apar ca o consecință a întreruperii fluxului sanguin coronarian sunt descrise de cascada ischemică, așa cum se arată în Fig. 11.1. Fluxul sanguin în repaus poate fi păstrat până când o stenoză a arterei coronare se apropie de îngustarea diametrului de 90%. La grade mai mici de stenoză, deși fluxul de repaus este normal, rezerva de flux coronarian (CFR) poate fi redusă astfel încât, atunci când există o creștere a cererii de oxigen în timpul efortului, există o incapacitate de a crește fluxul sanguin în mod adecvat pentru a satisface cerințele metabolice, ceea ce duce la o nepotrivire cerere-oferta și la ischemie miocardică ulterioară. Creșterea inadecvată a fluxului sanguin în patul arterei coronare stenozate duce la o reducere secvențială a perfuziei miocardice, a disfuncției diastolice, a tensiunii sistolice miocardice reduse, a anomaliilor de mișcare a peretelui regional vizibil (WMA), modificări ale electrocardiogramei (ECG) și, în final, a

simptomelor. Aceste modificări sunt reversibile odată cu încetarea exercițiilor fizice. În plus față de severitatea stenozei arterei coronare, fluxul sanguin către miocard poate fi afectat de localizarea stenozei, lungimea leziunii, numărul de leziuni și comorbiditățile cum ar fi hipertensiunea arterială și diabetul care afectează CFR intrinsecă.

Modificări regionale ale mișcării peretelui în ischemia și infarctul miocardic

Caracteristica ecocardiografică a CAD subiacentă este prezența WMA regională în repaus sau indusă de stres. Mișcarea normală a peretelui VS constă în îngroșarea endocardică care are loc într-o manieră relativ sincronă în toți pereții miocardici, ducând la o scădere a dimensiunii cavității. Con tracția miocardică normală depinde în principal de contracția endocardică, mai degrabă decât cea epicardică, deoarece viteza și magnitudinea contracției sunt mai mari în straturile subendocardice decât cele subepicardice. În consecință, funcționarea afectată a fibrelor musculare subendocardice are un impact disproporționat asupra îngroșării peretelui general și asupra funcției sistolice VS. S-a demonstrat că ischemia sau infarctul a 20% din interiorul peretelui miocardic duce la o absență a contracției vizibile în acea regiune. Aceasta înseamnă că chiar și ischemia sau infarctul non-transmural are ca rezultat o funcționare defectuoasă a întregului perete, care nu se poate distinge de cea observată cu implicarea transmurală.

Dacă a avut loc o perioadă prelungită de ischemie din cauza ocluziei tranzitorii cu infarct minim și restabilirea fluxului sanguin, recuperarea funcției în cadrul segmentului miocardic afectat poate fi întârziată din cauza asomării miocardice. Episoadele repetitive de ischemie la cerere pot duce, de asemenea, la asomarea miocardului. Din punct de vedere ecocardiografic, asomarea miocardică se manifestă ca o WMA regională persistentă la scurt timp după restabilirea fluxului sanguin, urmată de recuperarea contracției în câteva zile până la câteva săptămâni mai târziu.



SMOCHIN. 11.1 Fiziopatologia ischemiei miocardice — cascada ischemică. ECG, electrocardiogramă.

Dacă apare o ocluzie completă a arterei coronare și fluxul nu este restabilit, pot apărea infarct miocardic (IM) și necroză care conduc la WMA regională persistentă și funcția VS. Amploarea afectării miocardice depinde de durata ocluziei complete a arterei coronare. Dacă fluxul poate fi restabilit în 60 de minute, pierderea miocardică poate fi redusă la minimum. Dacă fluxul poate fi restabilit în decurs de 4 ore, pot exista diferite grade de infarct netransmural sau de grosime parțială care implică straturile subendocardice. O absență completă a fluxului sanguin timp de 4 până la 6 ore tinde să ducă la leziuni miocardice transmurale ireversibile. Localizarea WMA regională este un bun indicator al teritoriului arterei coronare implicate în infarct. Cu toate acestea, dimensiunea WMA pe ecocardiografie poate supraestima dimensiunea infarctului, atât în ceea ce privește grosimea infarctului, datorită legăturii pereților adiacenți neinfarctati.

La unii pacienți cu disfuncție VS din cauza CAD, pot exista zone cu miocard disfuncțional cronic care rezultă dintr-o stare de flux sanguin scăzut cronic, suficient pentru a susține viabilitatea miocardului afectat, dar provocând ischemie repetitivă și asomare. Aceste zone ale așa-numitului miocard hibernant au capacitatea de a recăpăta funcția contractuală după revascularizare și, prin urmare, sunt importante de identificat.

Ecocardiografie de repaus

O ecocardiogramă de repaus poate fi utilă în diagnosticul CAD dacă este efectuată în timpul simptomelor. Dacă un WMA este identificat în timpul durerii toracice și apoi se rezolvă cu ameliorarea simptomelor, aceasta este o dovadă foarte bună că durerea toracică se datorează ischemiei miocardice. În egală măsură, chiar și în absența simptomelor, detectarea unei zone regionale de akinezie în repaus este sugestivă pentru CAD silențioasă și IM anterior, în special dacă este asociată cu ecogenitate crescută și subțierea miocardului (Video 11.1). În absența simptomelor, o ecocardiogramă normală de repaus adaugă puțin în stabilirea dacă pacientul are CAD subiacentă. Important, totuși, există o serie de alte cauze cardiace ale durerii toracice, cum ar fi stenoza aortică severă, cardiomiopatia hipertrofică, prolapsul valvei mitrale și patologia ventriculară dreaptă care pot fi excluse prin ecocardiografie. Ecocardiografia transtoracică poate fi, de asemenea, utilă în evaluarea durerii toracice în cadrul acut pentru diferențierea IM, disecția aortică, embolia pulmonară sau pericardita acută și efuziunea pericardică.

Ecocardiografia de stres

Având în vedere acuratețea diagnostică limitată a electrocardiografiei de efort, investigațiile bazate pe imagistica cardiacă înlocuiesc treptat utilizarea acestora în practica clinică.⁶⁻⁹ Mai mult, aproximativ 20% până la 30% dintre pacienți nu pot face mișcare adecvat din cauza comorbidităților cum ar fi osteoartrita, boala pulmonară cronică și bolile vasculare periferice.

Tehnica ecocardiografiei de stres a devenit clinic aplicabilă în anii 1980, când ecocardiografia bidimensională a fost utilizată în combinație cu efort fiziologic sau agenți de stres farmacologic pentru a provoca ischemie. De atunci, odată cu progresele tehnologice continue în calitatea imaginii, în special cu introducerea agenților de contrast ultrasunete intravenos, ecocardiografia de stres a evoluat într-o tehnică sigură, precisă și bine stabilită pentru evaluarea diagnostică și prognostică a durerii toracice cardiace suspectate.¹⁰⁻¹³

Ecocardiografia de efort

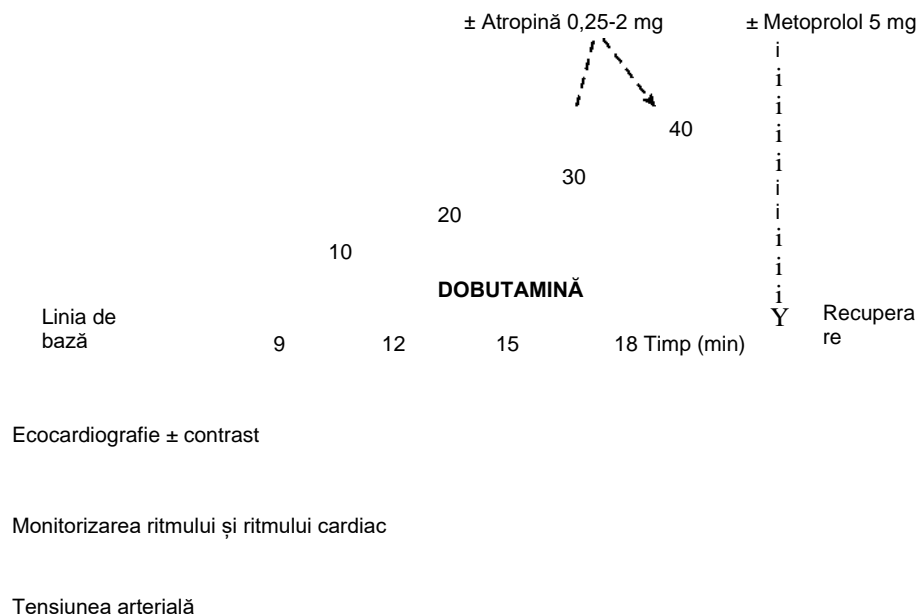
Exercițiul fiziologic este metoda preferată de testare a stresului pentru pacienții ambulanți, iar aceasta poate fi realizată fie prin exerciții pe banda de alergare, fie prin ergometrie pe bicicletă.¹⁴ Imagistica în aceste circumstanțe se efectuează în repaus și imediat după exercițiu, permițând un interval de timp de aproximativ 60 până la 90 de secunde în care să se obțină imaginile poststres. Ergometria cu bicicletă verticală sau semisupină oferă avantajul imaginii în orice moment în timpul exercițiului, mai degrabă decât imediat după exercițiu, ca în cazul exercițiilor pe banda de alergare. Cu toate acestea, testul poate fi limitat de poziția suboptimă a pacientului pentru achiziția de imagini sau de oboseala picioarelor, prevenind atingerea ritmului cardiac țintă și simptomele cardiace potențiale. Efortul pe banda de alergare tinde să evoce o sarcină de lucru mai mare și o frecvență cardiacă de vârf decât ergometria pe bicicletă și, prin urmare, poate fi preferată pentru testarea ischemiei. Cu toate acestea, exercițiul pe bicicletă poate fi mai potrivit dacă sunt necesare informații suplimentare derivate din Doppler, de exemplu, despre funcția valvei, presiunile de umplere sau presiunea arterei pulmonare (PA).

Ecocardiografia de stres farmacologic

O abordare farmacologică a testării de stres, folosind agenți de stres inotropi sau vasodilatatori în combinație cu ecocardiografia, este o alternativă potrivită pentru cei care nu pot face exerciții fizice și oferă o acuratețe diagnostică similară cu ecocardiografia de efort. Testarea farmacologică de stres evită provocările de achiziție de imagini reprezentate de exerciții, cum ar fi hiperventilația și mișcarea excesivă a peretelui toracic. Mai mult, imaginile de stres pot fi obținute la o frecvență cardiacă constantă și controlată la stres maxim, fără presiune excesivă în timp.

1. Ecocardiografie de stres cu dobutamina

Dobutamina, o catecolamină sintetică, este cel mai utilizat agent de stres și acționează prin stimularea adrenoceptorilor α -1, β -1 și β -2. Acest lucru duce la o creștere a frecvenței cardiace, a tensiunii arteriale (TA) și a activității inotrope, crescând astfel cererea miocardică de oxigen. Protocolul pentru ecocardiografia de stres cu dobutamină folosește o perfuzie intravenoasă de dobutamină gradată, ajustată în funcție de greutate^{15, 16} (Fig. 11.2). Imaginile ecocardiografice sunt dobândite în repaus, la doza medie, la doza maximă și la recuperare; sunt monitorizate ritmul cardiac, TA și ritmul cardiac



SMOCHIN. 11.2 Protocol pentru ecocardiografia de stres cu dobutamina. Dacă mișcarea peretelui de repaus este normală, dobutamina este începută cu o doză de 10 $\mu\text{g/kg}$ pe minut, dar dacă există o anomalie regională a mișcării peretelui, poate fi indicată evaluarea viabilității miocardice începând cu o doză de 5 $\mu\text{g/kg}$ pe minut. Punctele roșii reprezintă momentele de timp pentru achiziția imaginii.

pe tot parcursul studiului. Creșterea tensiunii arteriale sistolice este mai mică cu dobutamina comparativ cu efortul fizic. Obiectivele testului includ atingerea a 85% din ritmul cardiac țintă estimat în funcție de vârstă; dezvoltarea simptomelor cardiace sau ischemiei, aritmii, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială severă; și efecte secundare intolerabile la dobutamina. Dacă frecvența cardiacă țintă nu a fost atinsă la stresul maxim de dobutamina, atropinul intravenos poate fi administrat în doze divizate până la o doză maximă de 2 mg. În rare ocazii, poate fi necesară **p-blocarea** intravenoasă cu acțiune scurtă pentru a inversa efectele dobutaminei.

Atingerea frecvenței cardiace țintă este un obiectiv important al testării ischemiei cu dobutamina și, prin urmare, orice medicamente care limitează frecvența ar trebui să fie reținute timp de cel puțin 48 de ore pentru a evita un test nedignostic. Printre cei cu ecocardiogramă normală de stres cu dobutamina, un răspuns suboptim al ritmului cardiac este asociat cu o rată mai mare a evenimentelor cardiace.

Utilizarea dobutaminei este asociată cu reacții adverse, cum ar fi dureri de cap, tremor, palpitații, greață, urgență urinară și anxietate, dar cu consiliere și asigurare prealabilă, acestea sunt bine tolerate în mod adecvat și nu conduc, de obicei, la întreruperea prematură a testului. O minoritate de pacienți dezvoltă un răspuns vagal reflex la dobutamina, ceea ce duce la hipotensiune arterială și o scădere a ritmului cardiac. Fiecare test implică un risc clar, deși minor, iar exercițiul este în general mai sigur decât stresul farmacologic. Pentru ecocardiografia de stres cu dobutamina, aritmiile ventriculare, ischemia prelungită și IM au o incidență raportată de aproximativ 1 la 1000, cu o incidență a decesului de 1 la 5000.¹⁷ În mâinile cu experiență, ecocardiografia de stres cu dobutamina poate fi efectuată în siguranță la pacienții cu disfuncție VS, anevrisme aortice și cerebrale și defibrilatoare cardioverter implantabile.

2. Ecocardiografie de stres vasodilatatoare

Ecocardiografia de stres vasodilatator este de obicei efectuată fie cu dipiridamol, fie cu adenozină.^{10,12,18} Dipiridamolul stimulează receptorii adenozinergici A_{2A} prezenți pe celulele endoteliale și musculare netede ale arteriolelor coronare. Acest

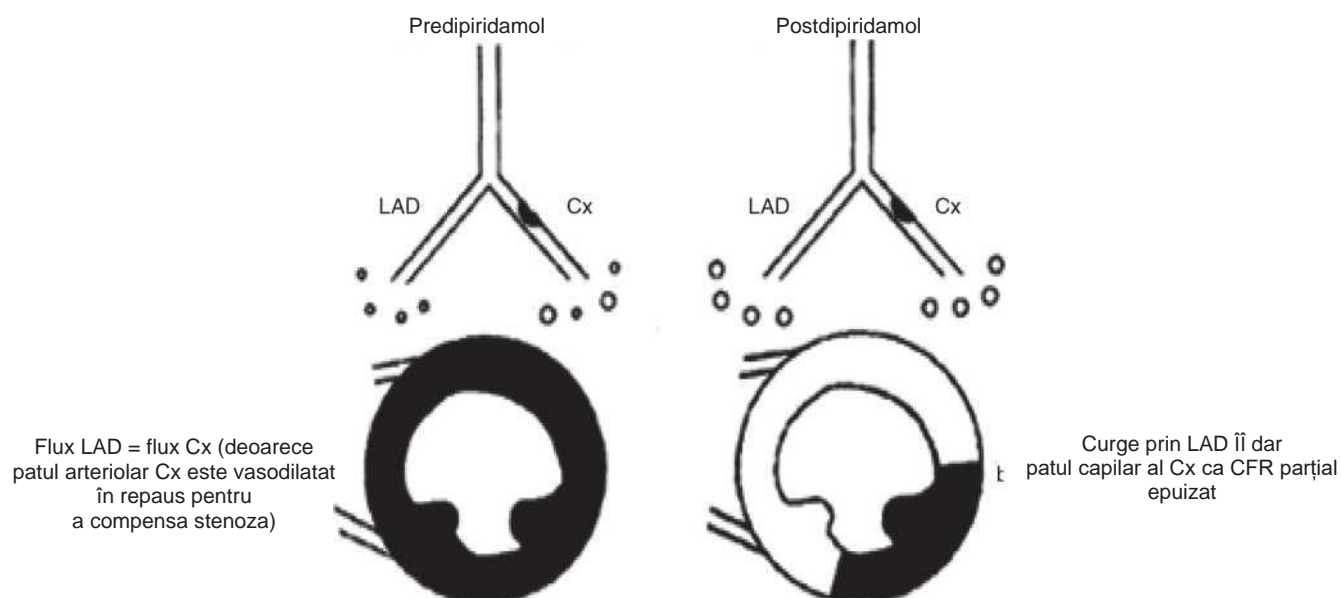
lucru duce la o creștere a nivelurilor endogene de adenozină prin inhibarea absorbției celulare a adenozei și prevenirea defalcării acesteia de către adenzin deaminază. Adenoza este un vasodilatator arteriolar coronarian care determină hiperemie în segmentele miocardice cu rezervă vasodilatatoare normală, adică fără stenoze epicardice semnificative sau afectare a funcției microvasculare. În schimb, segmentele cu rezerva vasodilatatoare afectată pot deveni ischemice după administrarea de adenozină, din cauza unui fenomen de furt coronarian, în care fluxul sanguin este direcționat de preferință către segmente cu rezistență epicardică și microvasculară normală (e-Fig. 11.1 și 11.2).

Protocolul de dipiridamol constă într-o perfuzie intravenoasă de 0,84 mg/kg timp de 10 min, în două prize separate. Se administrează o doză de 0,56 mg/kg timp de 4 minute, urmată de imagistică ecocardiografică, iar dacă nu există semne de ischemie, se administrează o doză suplimentară de 0,28 mg/kg în 2 minute. Dacă nu se atinge niciun punct final, se adaugă atropină. Aceeași doză globală de 0,84 mg/kg poate fi, de asemenea, administrată timp de 6 minute. Toate alimentele care conțin cofeină trebuie evitate timp de 12 ore înainte de testare, iar toate medicamentele care conțin teofilină trebuie întrerupte timp de cel puțin 24 de ore. Efectul vasodilatator maxim al dipiridamolului este obținut la 4 până la 8 minute după terminarea perfuziei, iar timpul de înjumătățire este de aproximativ 6 ore. Doza de dipiridamol utilizată în mod obișnuit pentru ecocardiografia de stres (0,84 mg/kg) determină o creștere de 3 până la 4 ori a fluxului sanguin coronarian la valori normale peste valorile de repaus. Stresul vasodilatator produce de obicei o scădere ușoară a TA și o creștere ușoară a ritmului cardiac. Prin urmare, atropina este frecvent necesară pentru a atinge frecvența cardiacă țintă și, prin urmare, pentru a crește necesarul miocardic de oxigen. Aminofilina ar trebui să fie disponibilă pentru utilizare imediată în cazul în care apare un eveniment advers legat de dipiridamol și trebuie perfuzată în mod obișnuit la sfârșitul testului.

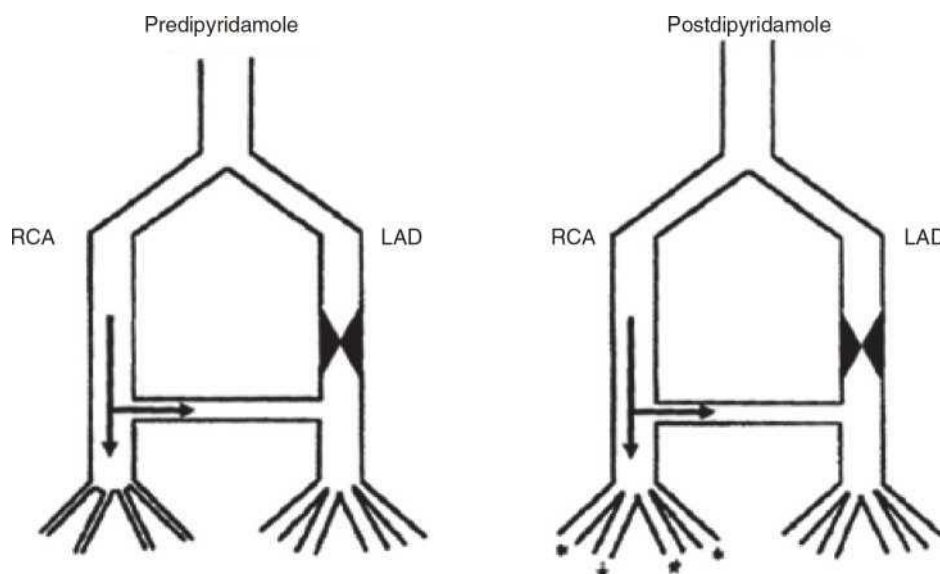
Adenoza poate fi utilizată într-o manieră similară și este de obicei perfuzată la o doză maximă de 140 $\mu\text{g/kg}$ pe minut timp de 6 minute. Imagistica este efectuată înainte și după începerea



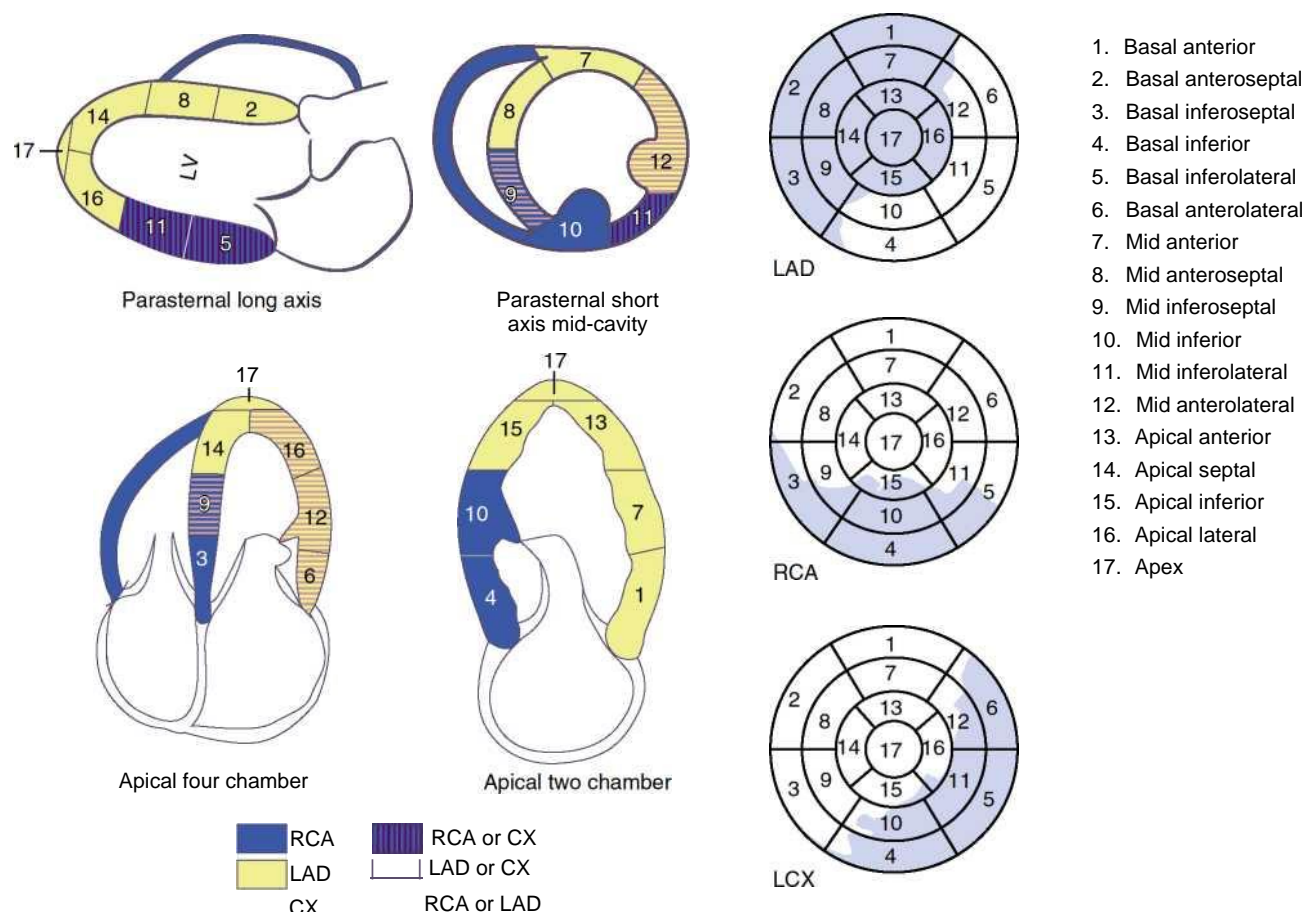
perfuziei cu adenzină și, în comparație cu dipiridamol, adenzina are avantajul unui timp de înjumătățire mai scurt.



e-FIG. 11.1 Fenomen de furt vertical cu dipiridamol. În repaus, perfuzia în circumflex (Cx) se menține datorită vasodilației patului arteriolar (cercuri mai mari în aval de vasul epicardic), folosind astfel o parte din rezerva de flux coronarian (CFR). După vasodilația indusă de dipiridamol, fluxul prin vasul descendent anterior stâng (LAD) crește semnificativ (deoarece se poate vasodilata în mod normal, deoarece nu se utilizează CFR în repaus). Cu toate acestea, scăderea presiunii de perfuzie prin artera stenozată determină o scădere critică a presiunii de perfuzie către patul capilar din aval, având ca rezultat închiderea sau „recrutarea” capilarelor. ÎT , Creștere; î , scădere. (Modificat din Picano E. Stress Echocardiography . Ed. a 5-a. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.)



e-FIG. 11.2 Fenomen de furt orizontal cu dipiridamol. Artera coronară dreaptă (RCA) donează aport colateral arterei descendente anterioare stângi (LAD) bolnave. Arteriolele LAD sunt vasodilate în repaus (vasele mai mari desenate pe partea stângă a imaginii). După vasodilația indusă de dipiridamol, există o scădere a presiunii de-a lungul arterei de alimentare și astfel presiunea de perfuzie distală la vasele colaterale scade. Patul arteriolar RCA fură astfel sânge din sistemul LAD. (Modificat din Picano E. Stress Echocardiography . Ed. a 5-a. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009.)



SMOCHIN. 11.3 Imagini ecocardiografice, diagramă bullseye și distribuția arterei coronare folosind modelul ventricular stâng cu 17 segmente pentru evaluarea mișcării peretelui regional. LAD, Artera descendentă anterioară stângă; LCX, artera circumflexă stângă; VS, ventriculul stâng; RCA, artera coronară dreaptă.

În combinație cu evaluarea mișcării peretelui, poate fi efectuată o imagistică dedicată a arterei coronare descendente anterioare stângi (LAD) în timpul stresului vasodilatator pentru a oferi o evaluare a CFR (e-Fig. 11.3). Raportul dintre vitezele Doppler dintre vârful hiperemic și vârful bazal al fluxului coronarian diastolic reprezintă CFR și s-a demonstrat că acest parametru oferă o valoare prognostică aditivă peste evaluarea mișcării peretelui.^{19, 20} Cu toate acestea, tehnica nu este utilizată pe scară largă din cauza complexității protocolului și a imagistică provocatoare a LAD.

Efectele secundare minore, dar limitative, împiedică atingerea stresului farmacologic maxim la mai puțin de 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat dipiridamol. Aproximativ două treimi dintre pacienții studiați cu protocolul cu doze mari de dipiridamol prezintă reacții adverse minore, cum ar fi înroșirea feței și durerile de cap, care se rezolvă de obicei după administrarea de aminofilină la sfârșitul testului. În rare ocazii, ischemia indusă de dipiridamol necesită administrarea de nitrați. Complicațiile majore care pun viața în pericol, inclusiv IM, bloc cardiac complet, asistolă, tahicardie ventriculară sau edem pulmonar, apar în aproximativ 1 din 1000 de cazuri. Adenozina are un profil de efecte secundare similar cu dipiridamolul, dar poate fi mai sigură datorită duratei mai scurte de acțiune. Ambii agenți sunt contraindicați la pacienții cu boală semnificativă a conducerii și obstrucție reactivă a căilor respiratorii. În aceste circumstanțe, dobutamina poate fi agentul de stres farmacologic de alegere. În schimb, stresul vasodilatator poate fi o opțiune mai sigură la cei cu predispoziție la tahiaritmii atriale sau ventriculare. În general, alegerea agentului stresor farmacologic este guvernată de preferința și familiaritatea operatorului.

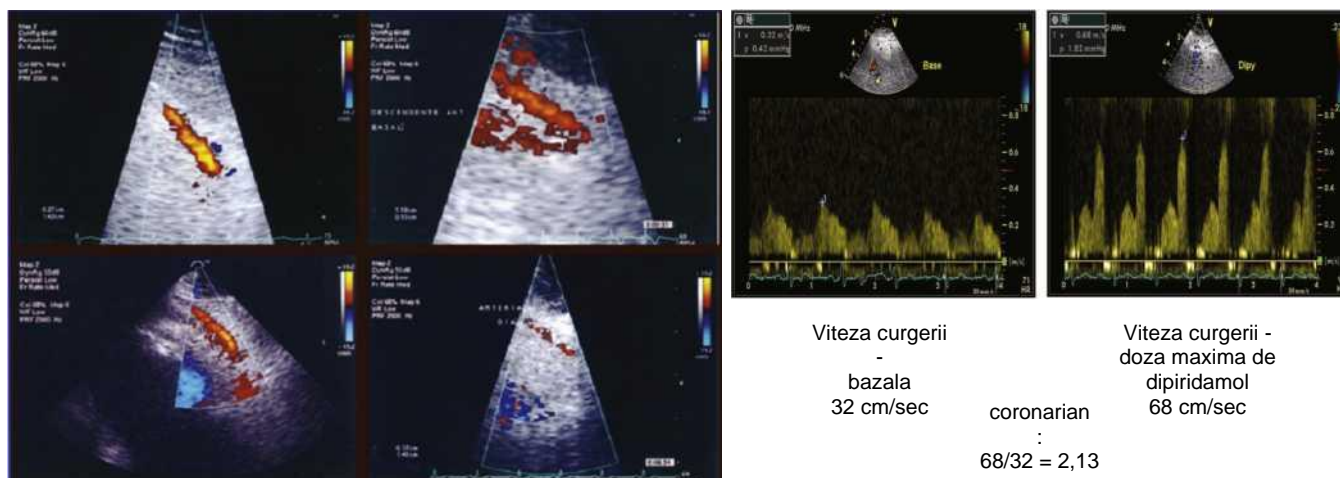
3. Ecocardiografie de stres indusă de stimulare

La cei cu un stimulator cardiac permanent, este posibil să nu fie posibil să provoace un răspuns adecvat al ritmului cardiac cu exerciții fizice sau stres cu dobutamina-atropină. Testarea de stres poate fi efectuată prin programarea frecvenței de stimulare pentru a crește la fiecare 2 până la 3 minute până la atingerea ritmului cardiac țintă. Această tehnică poate fi utilizată împreună cu dobutamina pentru a crește în continuare activitatea inotropă și consumul de oxigen miocardic. Ecocardiografia de stres de stimulare atrială transesofagiană este o metodă alternativă la efort sau testul farmacologic de stres, dar nu a câștigat popularitate.

Analiza mișcării peretelui regional

Cel mai frecvent, analiza mișcării peretelui regional este calitativă, bazată pe evaluarea vizuală a îngroșării miocardice mai degrabă decât pe mișcare, care poate fi influențată de forțele de împingere și tragere. Mișcarea normală a peretelui constă în principal din îngroșarea endocardială reprezentând o creștere cu 35% până la 40% a grosimii peretelui din diastolă, cu reduceri variate ale îngroșării endocardiale observate în ischemie. Analiza este ajutată de împărțirea VS în segmente miocardice. În scopul analizei mișcării peretelui, a fost utilizat anterior un model cu 16 segmente, dar acum este recomandat un model cu 17 segmente în care segmentul suplimentar reprezintă vârful adevărat.²¹ Acest lucru permite compararea cu studiile de perfuzie miocardică folosind imagistica nucleară și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR), care au inclus în mod tradițional un segment apical adevărat. (Fig. 11.3). O evaluare vizuală a fiecărui segment individual este realizată în mai multe vederi, atribuind un scor de mișcare a peretelui astfel încât

normokineza = 1, hipokineza = 2, akinezia = 3,



e-FIG. 11.3 Imagistica bidimensională și color a arterei descendente anterioare stângi, urmată de evaluarea fluxului Doppler cu undă pulsată în repaus și la stresul maxim de dipiridamol pentru a obține rezerva de flux coronarian. (De pe <http://www.wikiecho.org>).

și diskinezia = 4. Scorul total al segmentelor poate fi apoi împărțit la numărul de segmente analizate pentru a obține un indice de scor al mișcării peretelui. Un VS complet normal în repaus are un indice de scor de 1,0. În contextul IM anterior, indicele scorului de mișcare a peretelui în repaus oferă o aproximare foarte bună a locației și mărimii IM și a funcției sistolice globale ale VS. Cu mișcarea normală a peretelui de repaus și ischemia reversibilă indusă de stres, indicele scorului de mișcare a peretelui în timpul stresului reprezintă locația, amploarea și severitatea ischemiei. Această abordare ajută la identificarea teritoriului arterei coronare responsabil pentru WMA regională. Implicarea septului anterior și a peretelui anterior semnifică boală în artera LAD și ramurile acesteia (Video 11.2), în timp ce anomaliile peretelui inferior tind să indice CAD drept în majoritatea cazurilor (Video 11.3). Poate exista o suprapunere substanțială a aportului de sânge către peretele inferolateral de către arterele coronare drepte și circumflexe stângi și, în mod similar, cu pereții anterolați de la LAD și arterele circumflexe stângi. Dilatarea cavității VS cu stres indică adesea boala multivasală (Video 11.4). Pragul ischemic poate fi, de asemenea, evaluat prin determinarea frecvenței cardiace la care au fost detectate WMA regionale, iar acest lucru s-a demonstrat că se corelează cu numărul de artere coronare stenozate.

Utilizarea agenților de contrast cu ultrasunete a contribuit la îmbunătățirea calității imaginii și a variabilității observatorului (vezi

în urma discuției). Majoritatea studiilor sunt neechivoc negative sau pozitive, dar uneori există cazuri limită în care calitatea imaginii este suboptimă sau modificările mișcării peretelui sunt subtile și de semnificație incertă. Cel mai important factor în reducerea variabilității și menținerea acurateței diagnosticului este pregătirea adecvată și riguroasă în ecocardiografia de stres.

Au fost căutate metode cantitative pentru a face descoperirile mai tangibile și pentru a îmbunătăți raportarea de către medicii mai puțin experimentați. Detectarea automată a graniței endocardice utilizând împrăștierea în spate integrată, evaluarea Doppler tisulară a deplasării miocardice, viteza de deformare și rata de deformare și imagistica tridimensională în timp real au fost studiate, dar necesită o simplificare și validare suplimentară pentru a obține acceptarea clinică.

Indicații

Indicațiile pentru ecocardiografia de stres sunt rezumate în [Caseta 11.1](#). Au fost stabilite, de asemenea, criterii de adecvare pentru ecocardiografia de stres.¹¹ Ecocardiografia de stres cu dobutamina este indicată pentru evaluarea viabilității miocardice la cei cu regiuni akinetice de repaus, așa cum se discută mai târziu.

Siguranță și fezabilitate

Progresele în tehnologia imagistică, în special introducerea imaginii armonice și utilizarea agenților de contrast cu ultrasunete, au îmbunătățit semnificativ definiția endocardică ([Fig. 11.4](#)). În consecință, ecocardiografia de stres este acum fezabilă la peste 95% dintre pacienți, inclusiv cei cu obezitate morbidă.²²

Acuratețea diagnosticului

O bază mare de dovezi arată că toate formele de ecocardiografie de efort și de stres farmaceutic sunt mai precise decât ECG de efort pe banda de alergare, cu sensibilități, specificități și acuratețe generale de diagnostic aproximând la 80% până la 90%.¹⁰ Rata de normalitate a ecocardiografiei de stres este de aproximativ 90% până la 95%.¹

Studiile fals-negative se pot datora stresului suboptimal, utilizării p-blocantelor, bolii unui singur vas și stărilor hiperdinamice. Studiile fals pozitive se pot datora reducerii CFR și ischemiei în absența CAD epicardică. Aceasta poate include pacienți cu hipertrofie semnificativă a VS, diabet zaharat, miocardită, cardiomiopatii și sindrom X. Exercițiul poate duce la agravarea

CASETA 11.1 Indicații pentru stres Ecocardiografie pentru evaluarea bolii coronariene

Indicații universale

- Probabilitate intermediară de pretestare a CAD
- ECG anormal de repaus (modificări undei ST/T, LBBB)
- ECG de efort neconcludent din cauza modificărilor echivoce ale ST
- Suspiciunea unui ECG de efort fals pozitiv
- Evaluarea funcțională a unei stenoze echivoce a arterei coronare
- Evaluarea etiologiei cardiace a dispneei de efort
- Stratificarea riscului în CAD cunoscută
- Evaluarea riscului preoperator pentru chirurgia noncardiacă

Indicații de stres farmaceutic

- Incapacitatea de a exercita
- ECG de efort submaximal
- Evaluarea viabilității miocardice — dobutamina

CAD, Coronary artery disease; ECG, electrocardiogram; LBBB, left bundle branch block.

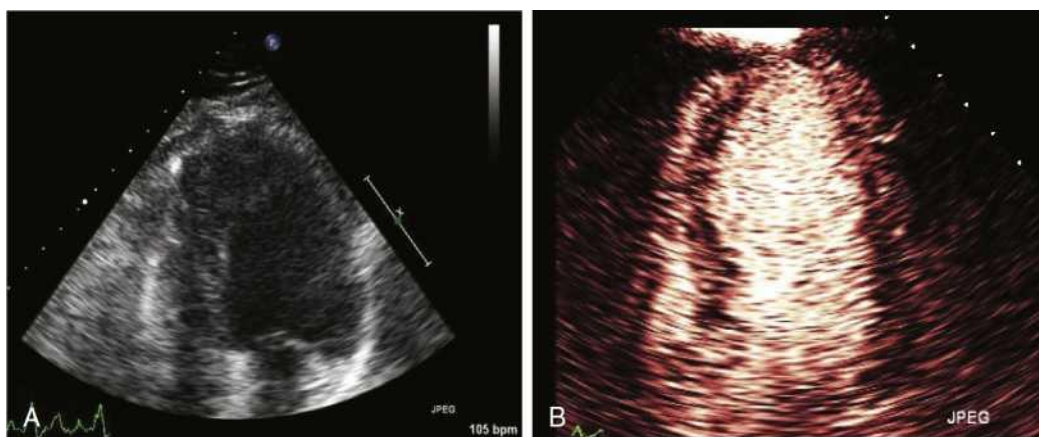


FIG. 11.4 Contrast echocardiography for left ventricular opacification. (A) Apical four-chamber view showing poor endocardial definition of the left ventricular myocardium with harmonic imaging. (B) The same apical four-chamber view with contrast-enhanced imaging clearly showing the endocardium, allowing a proper assessment of regional wall motion and ejection fraction.

funcției sistolice regionale și globale a ventriculilor miopati în absența ischemiei (Video 11.5). Mișcarea anormală a septului din cauza blocului de ramură stângă (BBB), stimularea ventriculară sau în urma unei intervenții chirurgicale cardiace poate, de asemenea, să confunde interpretarea modificărilor peretelui regional cu stresul. În plus, dissincronia septală poate duce la agravarea perfuziei septale și la îngroșarea peretelui la frecvențe cardiace mai mari în absența obstrucției arterei coronare.

Valoarea prognostică

Ecocardiografia de stres oferă informații de prognostic independente peste factorii de risc clinici și parametrii testelor de stres pentru predicția morții cardiace cu mortalitate de toate cauzele și obiective compozite ²³ (e-Fig. 11.4). O ecocardiogramă de stres normală produce o rată anuală a evenimentelor mai mică de 1%, ²⁴ similar cu cel al unei populații normale de vârstă și sex. În aceste circumstanțe, rareori este necesară o evaluare diagnostică suplimentară și, în special, angiografia coronariană poate fi evitată. O ecocardiogramă de stres pozitivă implică un risc de infarct miocardic nefatal și deces de orice cauză în anii următori de peste 10%, iar anumiți parametri de eco de stres ajută la stratificarea în continuare a riscului. Acestea includ locația, amplitudinea și severitatea WMA indusă de stres, pragul ischemic scăzut, hipertrofia VS, fracția de ejeție în repaus (EF) și indicele scorului de vârf al mișcării peretelui. Ecocardiogramele de stres fals pozitive au fost, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de evenimente, indicând limitările angiografiei coronariene ca standard de aur. ²⁵

Cost-eficacitate versus electrocardiografia de efort

În comparație cu electrocardiografia de efort, cardiografia cu eco de stres identifică mai mulți pacienți ca risc scăzut și mai puțini ca risc intermediar și ridicat. Deși costurile procedurale inițiale sunt mai mari, ecocardiografia de stres duce la un cost mai mic al procedurilor suplimentare din aval în comparație cu electrocardiografia de efort, cu rate mai mici de angiografie coronariană și revascularizare. În consecință, ecocardiografia de efort sa dovedit a fi o alternativă rentabilă la electrocardiografia de efort. ²⁶⁻²⁷ Rezultate similare au fost arătate la pacienții care prezintă durere toracică cu troponină negativă (e Fig. 11.5). ²⁸

Comparație cu tehnici alternative de imagistică

Scintigrafia de perfuzie este o tehnică de lungă durată pentru testarea ischemiei și este principala alternativă de diagnostic la ecocardiografia de stres. Preciziile generale ale diagnosticului - celor două tehnici și valoarea prognostică sunt similare; există o tendință nesemnificativă către o sensibilitate mai mare cu scintigrafia de perfuzie, dar o specificitate mai mare cu ecocardiografia de stres. ¹² Cele două tehnici au aplicații clinice similare, iar alegerea testului depinde în principal de disponibilitate și expertiză. Deși cardiografia cu eco de stres este dependentă de operator și mai subiectivă, are avantajele unui cost mai mic, echipament disponibil pe scară largă, natură cu adevărat lângă pat și nicio expunere la radiații. Spre deosebire de imagistica cu radionuclizi, imaginile ecocardiografice pot fi obținute oriunde de-a lungul continuumului de la repaus la stresul fiziologic de vârf. Mai mult, ecocardiografia de stres are avantajul major de a exclude alte cauze ale simptomelor cardiace, cum ar fi boala valvulară, cardiomiopatiile, bolile pericardice și defecte cardiace congenitale. Imagistica CMR permite evaluarea perfuziei miocardice sau a mișcării peretelui cu o bună acuratețe. Avantajele tehnicii sunt legate de calitatea ridicată a imaginii și absența radiațiilor ionizante. Cu toate

acestea, costurile ridicate, achiziția îndelungată a imaginii și disponibilitatea scăzută fac CMR o opțiune bună, în special atunci când ecocardiografia de stres nu este diagnosticată sau nu este fezabilă. Tomografia computerizată (CT) angiografia coronariană și scorul calcificării coronariene este cea mai recentă tehnică care a intrat în domeniul imagisticii cardiace. CT are limitările inerente ale expunerii la radiații și, mai fundamental, furnizează mai degrabă informații anatomice decât funcționale. Cu toate acestea, ca și în cazul celorlalte tehnici imagistice, utilizarea sa a fost susținută la pacienții cu o probabilitate intermediară pretest de CAD.

Ecocardiografie cu contrast pentru opacificarea ventriculară stângă

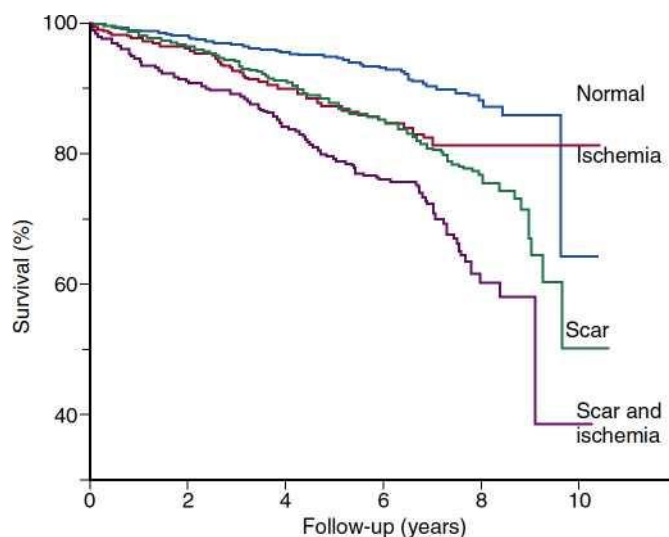
În ciuda progreselor în calitatea imaginii bidimensionale cu imagistica armonică, o minoritate semnificativă de pacienți pot avea imagini suboptime. Acest lucru este notabil în special la pacienții cu obezitate, boli pulmonare sau în cadrul terapiei intensive. Mai mult, necesitatea unei definiții endocardice foarte bune este primordială în ecocardiografia de stres. Aceste preocupări au determinat dezvoltarea agenților de contrast cu ultrasunete pentru a opacifica ventriculul stâng. Începând cu anii 1990, au devenit disponibili agenți de contrast cu ultrasunete cu microbule stabilizate care sunt capabili să tranziteze prin circulația pulmonară. Acestea au fost cuplate cu modificări ale tehnologiei cu ultrasunete pentru a îmbunătăți vizualizarea microbulilor din cavitatea VS și din miocard. ²⁹⁻³¹

Agenți de contrast cu ultrasunete

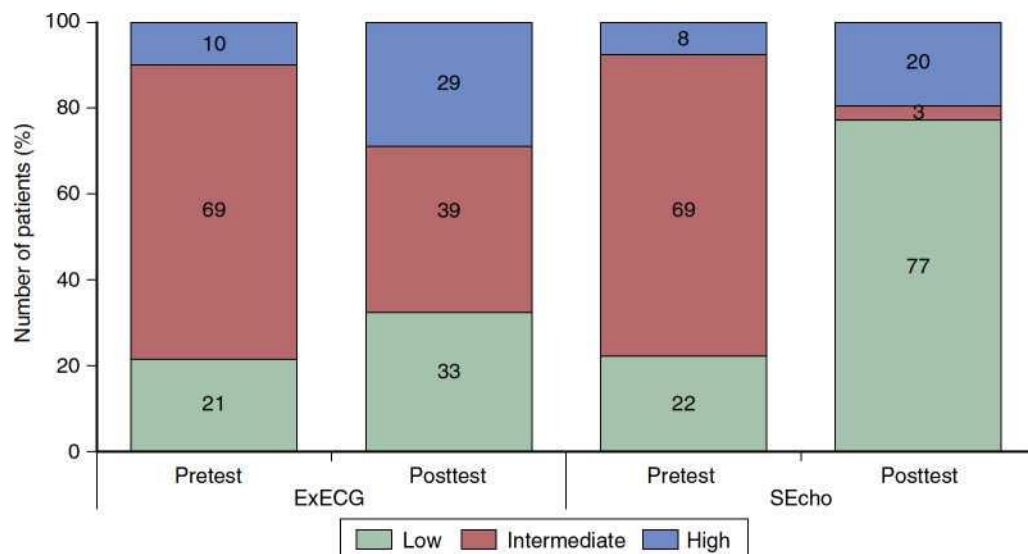
Agenții de contrast cu ultrasunete constau din microsfere umplute cu gaz activ acustic, concepute pentru a crește puterea semnalului undelor ultrasunete. Microbulele sunt mai mici decât capilarele din plămâni, permițând tranzitul de la partea venoasă la cea arterială a circulației. Deoarece rămân intravasculare în orice moment, acționează ca trasori de celule roșii din sânge. Pentru a preveni dizolvarea microbulei, se folosește un gaz cu solubilitate scăzută, cu greutate moleculară mare. Microbulele sunt stabilizate de învelișul exterior acoperit cu un surfactant biocompatibil pentru a minimiza reacția. Compresibilitatea gazului permite microbulelor să fie un reflector acustic eficient. Microbulele sunt eliminate din organism prin sistemul reticuloendotelial, gazele lor iesind din plamani.

Imagistica cu ultrasunete a agenților de contrast

Țesutul miocardic este capabil să reflecte o frecvență egală și opusă și aceasta este cunoscută ca *răspuns liniar*. În consecință, imagistica bidimensională standard a implicat inițial receptorul de ultrasunete care transmite și recepționează impulsuri ultrasunete de aceeași frecvență, cunoscută sub numele de *imagistică fundamentală*. Cu toate acestea, undele ultrasunete devin distorsionate la trecerea prin corp pe măsură ce întâlnesc țesuturi cu compoziție și densitate diferite. Acest lucru poate modifica forma de undă și poate genera frecvențe diferite de frecvența incidentă. Cele mai puternice semnale armonice sunt multiple ale frecvenței fundamentale. Un răspuns neliniar este unul în care pot fi produse frecvențe armonice ale frecvenței fundamentale. Deoarece microbulele au proprietăți de împrăștiere neliniară, imagistica armonică a fost introdusă inițial pentru a îmbunătăți detectarea agenților de contrast cu ultrasunete în inimă. Țesutul miocardic are ambele



e-FIG. 11.4 Curbele de supraviețuire pe zece ani a 5375 de pacienți supuși ecocardiografiei de efort pe bandă de alergare. Pacienții au fost împărțiți în patru grupuri formate din cei cu rezultate normale, ischemie, cicatrice și atât cicatrice cât și ischemie.



e-FIG. 11.5 Stratificarea riscului la pacienții cu dureri toracice cu troponină negativă utilizând electrocardiografia de efort versus ecocardiografia la efort de efort pe banda de alergare. Ecocardiografia de stres a fost mai capabilă să stratifice pacienții în categorii cu risc ridicat și scăzut decât electrocardiografia de efort. ExECG, electrocardiografie de efort; SEcho, ecocardiografie de stres. (De la Jeetley P, Burden L, Stoykova B, Senior R. Impactul clinic și economic al ecocardiografiei de stres în comparație cu electrocardiografia de efort la pacienții cu suspectare de sindrom coronarian acut, dar troponină negativă: un studiu prospectiv randomizat controlat. Eur Heart J. 2007; 28:204-211.)

TABELUL 11.1 Proprietăți ale agenților de contrast cu ultrasunete disponibili comercial pentru imagistica cardiacă

	GAZ	DIMENSIUNEA BULEI	ACOPERIRE DE SURFACE
Sonovue	Hexafluorura de sulf	2-8 g m	fosfolipide
Opțiune	Perfluorpropan	3-4,5 g m	Albumină
Definiție	Octafluorpropan	1,1-3,3 g m	fosfolipide

EVALUARE CLINICĂ

Proprietăți liniare și neliniare care au îmbunătățit imagistica țesutului miocardic folosind imagistica armonică, dar microbulele au o neliniaritate mai mare și au fost dezvoltate o serie de tehnici pentru a ajuta la distingerea microbulelor de țesutul înconjurător.

Indicele mecanic este o măsură a puterii generate de un traductor cu ultrasunete într-un câmp acustic și oferă o indicație a probabilității de perturbare a bulelor. Indicele mecanic utilizat în timpul examinărilor de rutină distruge majoritatea microbulelor de contrast. Pentru a obține contrastul imaginii în cavitatea VS, este necesar să se reducă indicele mecanic transmis și, prin utilizarea unor modalități de imagistică mai specifice contrastului, acest lucru ajută la eliminarea semnalului de țesut și lasă doar contrastul. Acest tip de imagistică este foarte eficient pentru amplificarea graniței endocardice VS, deoarece demonstrează o demarcație ascuțită între cavitatea cu contrast și miocardul (vezi Fig. 11.4).

Administrarea și indicațiile de utilizare a agenților de contrast cu ultrasunete

Tabelul 11.1 rezumă caracteristicile agenților de contrast cu ultrasunete disponibili în prezent. Aceste substanțe de contrast cu ultrasunete sunt administrate intravenos sub formă de bolus sau perfuzie continuă. Injecțiile lente în bolus (0,2-0,5 ml) sunt de obicei suficiente pentru evaluarea VS în vederile apicale și parasternale standard. O perfuzie continuă este uneori preferată în cazurile mai dificile pentru a oferi condiții stabile pentru achiziția de imagini din diferite vederi. Indicațiile pentru utilizarea agenților de contrast cu ultrasunete pentru opacifierea VS sunt, în linii mari, după cum urmează:

- vizualizarea endocardică și evaluarea structurii și funcției VS atunci când două sau mai multe segmente adiacente nu sunt văzute pe imaginile fără contrast;
- măsurători precise și repetabile ale volumelor VS și EF;
- pentru a confirma sau exclude patologia apicală trombul VS, necompactarea și pseudoanevrismul ventricular;
- pentru a optimiza imaginile și evaluarea diagnostică a pacienților supuși ecocardiografiei de stres.

Prin îmbunătățirea definiției graniței endocardice VS, agenții de contrast cu ultrasunete reduc numărul de studii neinterpretabile și dificile din punct de vedere tehnic, măresc randamentul patologiei apicale definite, cum ar fi formarea de trombus, și îmbunătățesc cuantificarea volumelor VS și FE.

Siguranță

Efectele secundare au fost observate cu substanțele de contrast cu ultrasunete, dar acestea sunt de obicei ușoare și tranzitorii. Au fost observate reacții alergice grave, dar sunt extrem de rare, cu o incidență de aproximativ 1 din 10.000 de cazuri.³⁰⁻³² Contraindicațiile absolute pentru administrarea agenților de contrast includ șuntarea intracardiacă bidirecțională sau de la dreapta la stânga sau hipersensibilitatea cunoscută la agent.

Cost-eficiență

Prin îmbunătățirea calității imaginii la pacienții cu ferestre acustice dificile, utilizarea agenților de contrast poate scurta timpul până la diagnosticare, poate îmbunătăți procesul de luare

a deciziilor și poate îmbunătăți fluxul de lucru prin intermediul laboratorului de eco prin reducerea timpului necesar pentru imaginea cazurilor dificile. Un studiu prospectiv amplu la pacienții cu studii ecocardiografice dificile din punct de vedere tehnic a arătat că utilizarea ecocardiografiei cu contrast a avut un impact pozitiv asupra diagnosticului, utilizării resurselor și managementului pacientului.³³ Aproximativ o treime dintre pacienți au avut fie o reducere a numărului de proceduri suplimentare de diagnostic, o modificare semnificativă a managementului medical sau ambele. Impactul agenților de contrast încorporați a fost cel mai pronunțat la pacienții în stare critică și la pacienții internați, cei cu imagini de cea mai slabă calitate. Analiza cost-eficacitate a arătat o economie de 122 USD per pacient.³³ În cadrul ecocardiografiei de stres, s-a demonstrat că agenții de contrast îmbunătățesc vizualizarea WMA regionale, crescând astfel încrederea cititorului în interpretarea studiului și îmbunătățind acuratețea diagnosticului. S-a dovedit, de asemenea, că variabilitatea interobservatori a interpretării ecografiilor de stres se îmbunătățește semnificativ cu administrarea de contrast, în special la mâinile mai puțin experimentate. S-a estimat că utilizarea agenților de contrast pentru imagini suboptime în timpul ecocardiografiei de stres - poate duce la o economie de 238 USD per pacient prin reducerea nevoii de investigații suplimentare.³⁰

Ecocardiografie miocardică cu contrast

Agenții de contrast cu ultrasunete pot fi, de asemenea, utilizați pentru a evalua perfuzia miocardică. După tranzitul prin cavitatea VS, microbulele pătrund în arterele coronare epicardice și în microcirculația coronară. Scopul ecocardiografiei miocardice de contrast este de a utiliza cele mai bune setări imagistice disponibile pentru a vizualiza microbulele din interiorul miocardului și, prin urmare, pentru a evalua perfuzia miocardică. Perfuzia intravenoasă continuă a agenților de contrast este obligatorie pentru a asigura o concentrație de microbule la starea de echilibru și pentru a reduce probabilitatea apariției artefactelor. Tehnica se bazează pe utilizarea setărilor de imagistică care distrug inițial microbulele și apoi observă rata de reprovizionare cu microbule în miocard.²⁹

Imagini în timp real

Imagistica cu indice mecanic ridicat de contrast duce la distrugerea timpurie a microbulelor și, prin urmare, nu permite imagistica continuă în timp real. Imaginile în timp real utilizează un indice mecanic suficient de scăzut pentru a minimiza distrugerea microbulelor și, prin urmare, a întârzi semnalul de la microbule, generând în același timp un semnal armonic mic din țesutul miocardic. Microbulele pot fi distruse în mod intenționat printr-o „flash” de impulsuri cu ultrasunete cu indice mecanic ridicat, iar completarea contrastului în miocard poate fi apoi observată prin trecerea la o setare cu indice mecanic scăzut pentru a permite evaluarea calitativă și cantitativă a perfuziei miocardice. Această metodă permite beneficiul evaluării în timp real atât a mișcării peretelui, cât și a perfuziei (Video 11.6).

Imagistica intermitentă

După distrugerea microbulelor cu imagistica flash, poate fi utilizată o setare a indicelui mecanic ridicat pentru a evalua perfuzia miocardului prin imagistica intermitentă a miocardului la

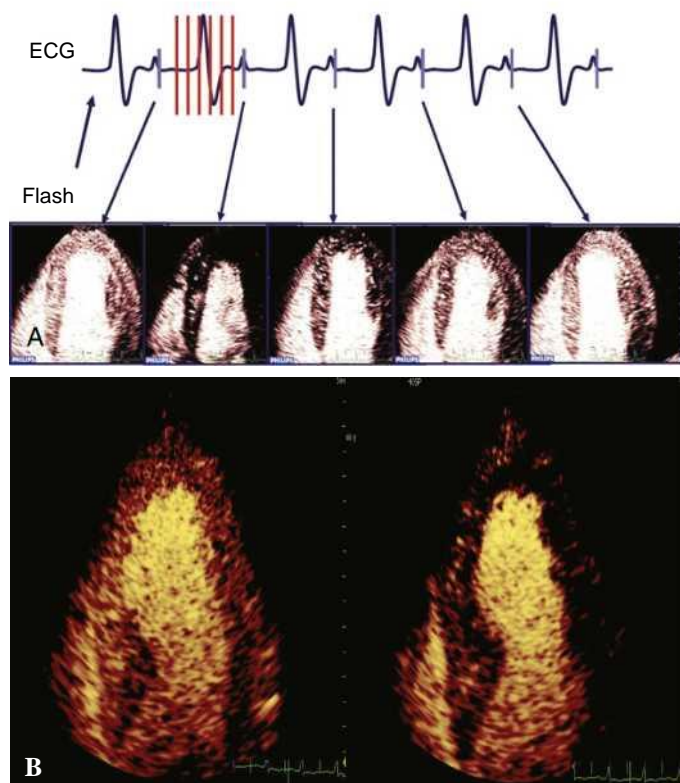


FIG. 11.5 (A) Myocardial contrast echocardiography by intermittent, high mechanical index imaging. After flash bubble destruction, replenishment of microbubbles in to the myocardium are imaged as snapshots in end-systole when the myocardium is at its thickest. (A, Modified from Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2009;10:194-212). **(B)** Apical 4-chamber view showing normal perfusion at rest (left) and perfusion defect in the septum, apex, and lateral wall with dipyridamole stress still present 3 seconds after microbubble destruction (right). This suggests significant disease in the LAD and LCx arteries, confirmed by coronary arteriography (B, Modified from Senior R, Janardhanan, Jeetley P, Burden L. Myocardial contrast echocardiography for distinguishing ischemic from non-ischemic first-onset acute heart failure - insights into the mechanism of acute heart failure. Circulation 2005; 112: 1587-93).

telesistolă după fiecare câteva cicluri cardiace. Imagistica intermitentă evită distrugerea semnificativă a microbulelor și, prin urmare, permite reumplerea microbulelor în miocard, imaginea ca instantanee în sistolă terminală atunci când miocardul este cel mai gros și mai ușor de distins (Fig. 11.5A). Principalul avantaj al acestei tehnici este sensibilitatea ridicată, întrucât semnalele armonice generate de distrugerea bulelor la un indice mecanic ridicat sunt mai puternice decât cele emise la un indice mecanic mai mic. Cu toate acestea, imagistica continuă a mișcării și perfuziei peretelui nu este fezabilă (Video 11.7).

Cuantificarea perfuziei miocardice

Aproximativ 90% din volumul sanguin miocardic rezidă în capilare. Când întregul miocard este complet saturat cu contrast în timpul unei perfuzii continue de microbule, intensitatea semnalului denotă volumul sanguin capilar. Prin urmare, orice modificare a semnalului într-o astfel de situație trebuie să apară în principal ca urmare a modificării volumului sanguin capilar. Întrucât agenții de contrast sunt în esență trasori de celule roșii din sânge, viteza cu care are loc reumplerea contrastului după distrugerea microbulelor reprezintă viteza globulelor roșii. Fluxul sanguin miocardic este produsul dintre volumul sanguin miocardic și viteza globulelor roșii. Dacă este trasat un grafic care prezintă contrast intensitatea video în timp,

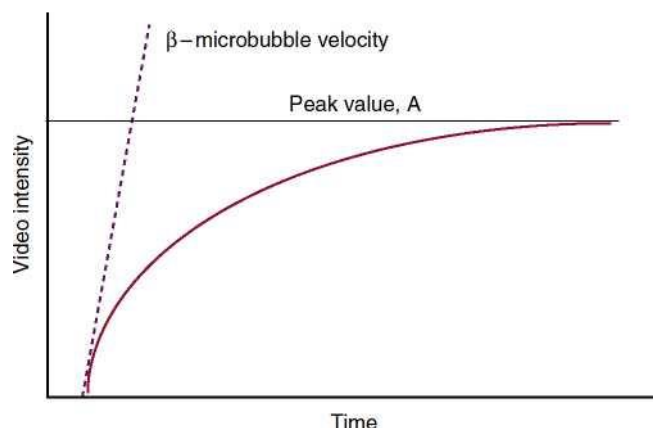


FIG. 11.6 Quantification of myocardial perfusion. The plateau represents the peak myocardial blood volume (denoted A) and the initial slope of the curve is the microbubble velocity (β). The product of $A \times \beta$ equals myocardial blood flow.

se obține o curbă exponențială (Fig. 11.6). Analiza matematică dezvăluie că platoul reprezintă volumul sanguin de vârf al miocardului (notat cu A) iar panta inițială a curbei este viteza microbulelor (notat β). $A \times \beta$ dă apoi fluxul sanguin miocardic, iar raportul dintre fluxul sanguin miocardic la stres în comparație cu repausul dă apoi CFR.

Viteza sângelui capilar este de 1 mm/s cu o înălțime a fasciculului de ultrasunete de 5 mm. Astfel, este nevoie de 5 secunde pentru reumplerea completă a miocardului. Orice scădere a fluxului sanguin miocardic prelungește timpul de reprovizionare proporțional cu reducerea fluxului sanguin miocardic. Prin urmare, ecocardiografia miocardică cu contrast poate detecta volumul sanguin capilar și, în virtutea rezoluției sale temporale, poate evalua și fluxul sanguin miocardic.

Utilitatea clinică a ecocardiografiei miocardice de contrast de stres

Pentru evaluarea perfuziei miocardice, stresul vasodilatator a fost cel mai frecvent utilizat, dar dobutamina sau exercițiile fizice sunt la fel de precise. Ca alternativă la dipyridamol și adenosină, un agonist mai nou al receptorului de adenosină A2A, regadenoson, poate fi administrat împreună cu ecocardiografia miocardică de contrast³⁴ Ultimul agent este administrat sub formă de injecție în bolus și are un timp de înjumătățire scurt de numai 2 până la 3 minute. Acest lucru permite ca imaginile de perfuzie miocardică să fie achiziționate în 2 până la 4 minute de la injectare, permițând o schimbare rapidă a studiilor efectuate.

În prezența unei stenoze coronariene, în timpul stresului, presiunea de perfuzie în patul capilar furnizat de artera bolnavă scade semnificativ și aceste capilare se închid. În consecință, există o reducere a vitezei sângelui și a fluxului sanguin prin segmentele miocardice subținite, iar acest lucru are ca rezultat o reîncărcare prelungită a microbulelor în timpul imagistică de distrugere-reumplere, indicând o perfuzie redusă (vezi Fig. 11.5B).

Dacă îngroșarea pereților în repaus este normală, atunci, prin definiție, perfuzia trebuie să fie și ea normală. Cu toate acestea, în stadiile intermediare de stres la un pacient cu stenoză care limitează fluxul, poate exista o reducere a perfuziei miocardice înainte de orice modificare a mișcării peretelui. Prin urmare, evaluarea perfuziei poate fi mai sensibilă decât evaluarea mișcării peretelui, dar cu o specificitate mai mică. Numeroase studii au arătat sensibilități bune și specificități ale ecocardiografiei miocardice cu contrast pentru detectarea CAD și a viabilității miocardice.²⁹ Un studiu multicentric din 2013 a

constatat că ecocardiografia miocardică cu contrast nu este inferioară tomografiei computerizate cu emisie de un singur foton.

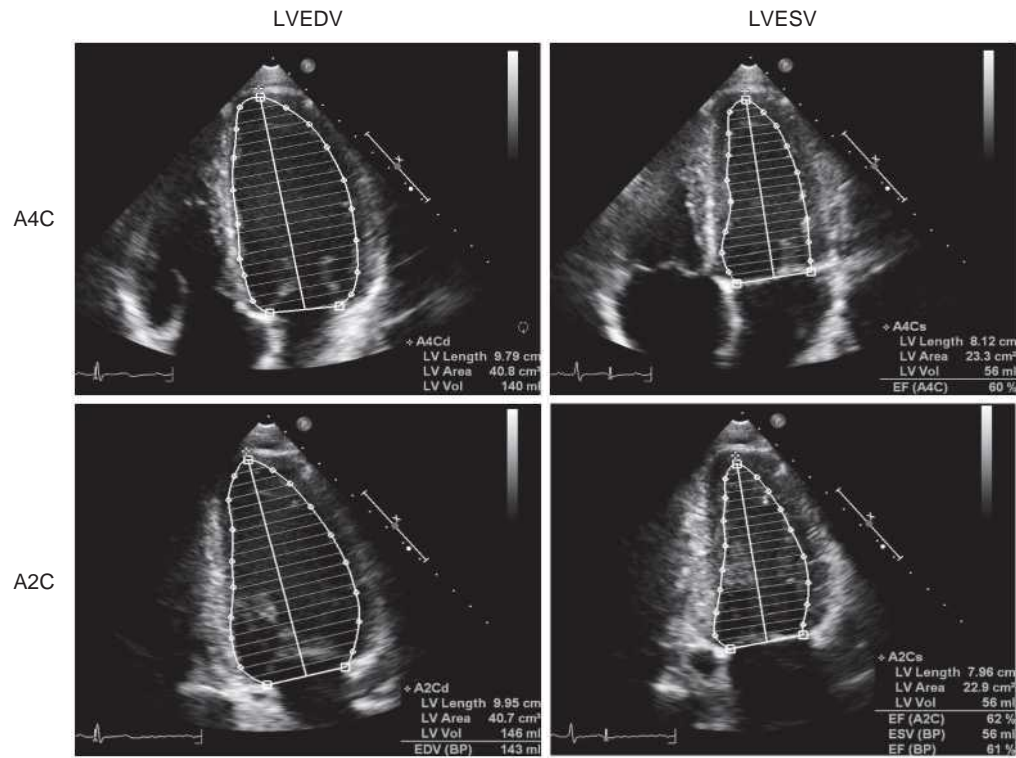


FIG. 11.7 Biplane method of disks for quantification of ejection fraction. LVEDV, Left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume; A4C, apical four-chamber; A2C, apical two-chamber.

(SPECT) imagistica pentru detectarea CAD.³⁵ Din punct de vedere prognostic, un studiu ecocardiografic de contrast miocardic de stres negativ este asociat cu o rată scăzută a evenimentelor³⁶, iar la pacienții supuși ecocardiografiei de stres cu dobutamina combinată cu ecocardiografie de contrast miocardic, evaluarea perfuziei miocardice oferă o valoare incrementală în predicția supraviețuirii fără evenimente la 3 ani,³⁷ subliniind utilitatea combinării ecocardiografiei miocardice de contrast cu ecocardiografia de stres.

Ecocardiografia miocardică cu contrast are dovezi bune care sprijină încorporarea sa în practica clinică.³⁸⁻³⁹ Cu toate acestea, acordul dintre observatori este variabil, iar tehnica necesită o expertiză considerabilă pentru a evita căderile de gropi asociate cu setările aparatului, imagistica de perfuzie, livrarea de contrast și anatomia pacientului. Agenții de contrast cu ultrasunete nu sunt în prezent autorizați pentru imagistica de perfuzie, iar tehnica nu a câștigat încă avânt în arena clinică.

EVALUAREA DISFUNȚIEI VENTRICULARE STÂNGĂ

Poate cea mai frecventă indicație pentru ecocardiografie este evaluarea funcției sistolice VS. Datele furnizează informații clinice, diagnostice și prognostice utile în practic toate tipurile de boli cardiace organice.

Evaluarea cantitativă a funcției sistolice ventriculare stângi

Fracția de ejeție

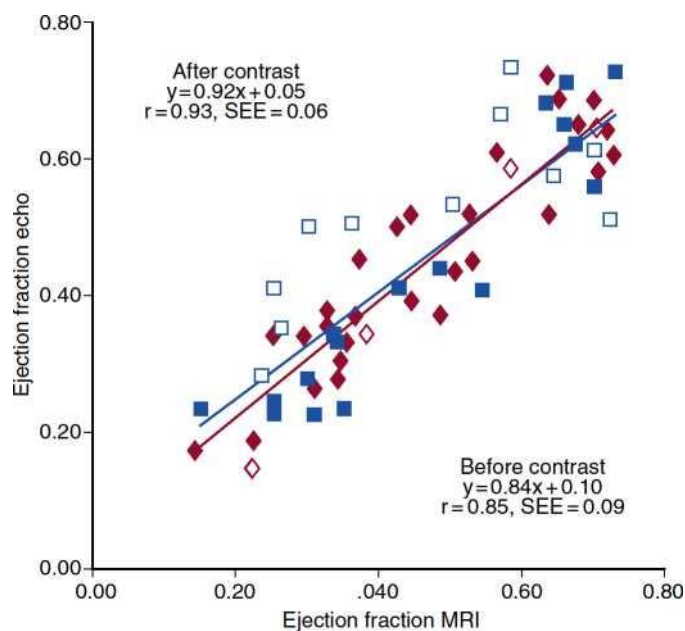
1. Ecocardiografie bidimensională și de contrast

Metoda ecocardiografică bidimensională recomandată pentru măsurarea volumelor VS și FE este metoda biplană a discurilor. Această metodă implică trasarea granițelor endocardice din vederile apicale cu patru și două camere la final de diastolă și telesistolă²¹ (Fig. 11.7). EF poate fi apoi derivată din volumul

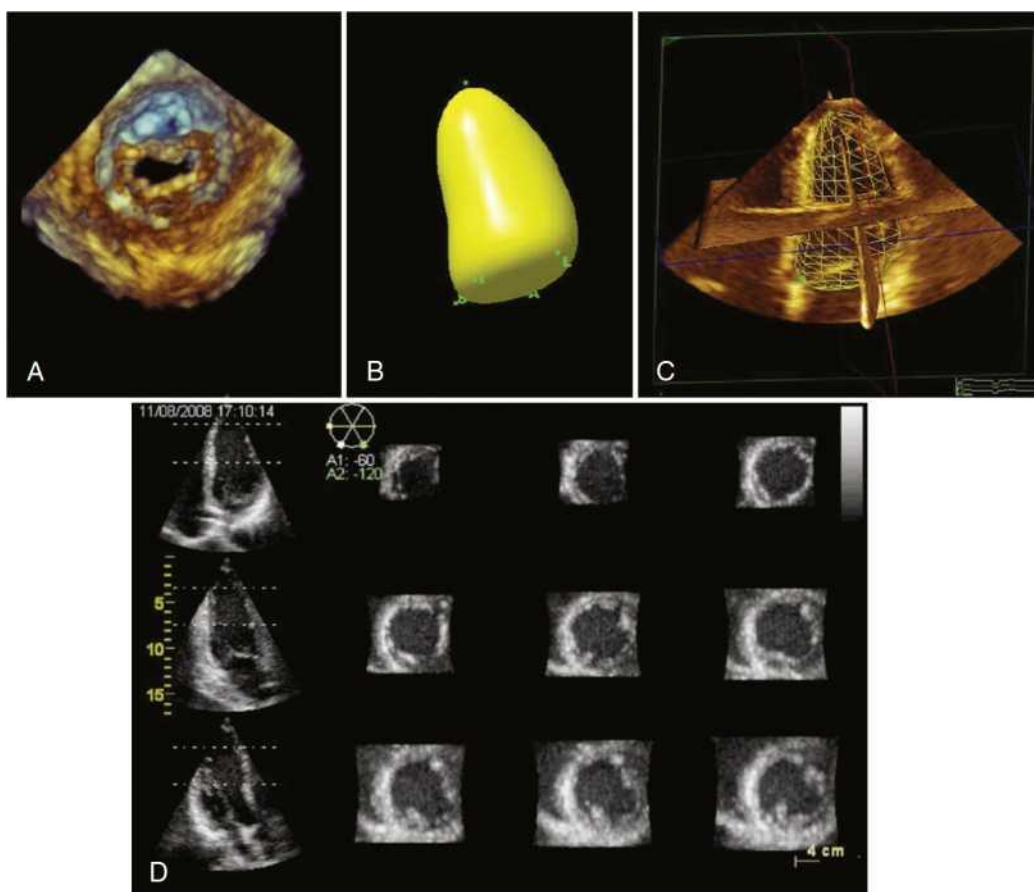
telediastolic (EDV) și volumul telesistolice (ESV) după cum urmează: $EF = (EDV - ESV)/EDV$. Aceste măsurători pot fi predispuși la erori dacă calitatea imaginii este suboptimă, dar precizia și reproductibilitatea pot fi îmbunătățite prin utilizarea agenților de contrast cu ultrasunete. Volumele VS derivate din ecocardiografia cu contrast sunt mai mari decât cele măsurate pe imagistica armonică tisulară standard, probabil pentru că contrastul urmărește adevărata suprafață a cadranelor endocar mai bine decât imaginile fără contrast. În consecință, volumele VS și măsurătorile EF din ecocardiografia cu contrast s-au dovedit a corela mai bine cu măsurătorile derivate din CMR ca standard de referință (e-Fig. 11.6). Variabilitatea interoperatorului este, de asemenea, îmbunătățită cu imagini cu contrast sporit comparativ cu imaginile neîmbunătățite.⁴⁰ Acest lucru este important din punct de vedere clinic, deoarece fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) după IM rămâne un determinant major al rezultatului și este esențială pentru luarea deciziilor cu privire la implantarea unor terapii cu dispozitive care pot salva viața, dar costisitoare.

2. Ecocardiografie tridimensională

Este important că metoda biplanului are limitarea inherentă de a utiliza ipoteza geometrică că LV are forma unei elipse. O altă problemă se referă la prescurtarea potențială a apexului și, prin urmare, subestimarea volumelor cavității. Aceste limitări au fost depășite de ecocardiografia tridimensională care surprinde întregul volum al VS în timpul achiziției imaginii.^{41/42} Progresele în tehnologiile computerizate și ale traductoarelor permit acum imagistica tridimensională în timp real a inimii, fără a fi nevoie de manevre intensive de postprocesare off-line. Imaginile ecocardiografice tridimensionale pot fi achiziționate în timp real prin achiziția de mai multe seturi de date piramidale pe secundă într-un singur ciclu cardiac.



e-FIG. 11.6 Îmbunătățirea corelației dintre măsurători ecocardiografice neintensificate (*casete solide*) cu contrast (*casete solide*) față de măsurători ecocardiografice neintensificate (*cutii deschise*) ale volumelor ventriculare stângi și ale fracției de ejeție folosind imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă ca standard de referință. RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; VEZI, eroarea standard a estimării. (De la Hundley WG, et al. Administrarea unui agent de contrast perfluorocarbon intravenos Îmbunătățește determinarea ecocardiografică a volumelor ventriculare stângi și a fracției de ejeție: comparație cu imagistica prin rezonanță magnetică cinematică. J Am Coll Cardiol. 1998;32:1426-1432.)



SMOCHIN. 11.8 Imagini ecocardiografice tridimensionale prezentate în patru mari categorii: (A) volum redat, (B) suprafață redată, (C) sârmă încadrată și (D) felii tomografice bidimensionale. (Din Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Ecocardiografia tridimensională în timp real: o componentă integrală a examinării ecocardiografice la pacienții adulți? Circulație 119:314-329, 2009.)

Pot fi achiziționate multiple achiziții bazate pe ECG de volume mai mici de date, care sunt apoi legate împreună pentru a crea un set de date cu volum complet (Video 11.8). Ultima tehnică oferă o rezoluție temporală mai mare, dar este predispusă la artefacte imagistice create de mișcare sau de ritm cardiac neregulat. Imaginile tridimensionale pot fi afișate sub formă de volum redat, redat de suprafață, încadrat de sârmă sau felii tomografice bidimensionale (Fig. 11.8).

Ecocardiografia tridimensională este recomandată pentru evaluarea volumelor și masei VS, prezentarea anatomică a valvelor cardiace și în timpul procedurilor intervenționale ghidate de ecocardiografie transesofagiană. Volumele VS și măsurătorile EF derivate prin ecocardiografia tridimensională sunt mai precise și reproductibile și se compară mai favorabil cu măsurătorile derivate din CMR ca standard de referință, comparativ cu ecocardiografia bidimensională⁴¹ (e-Fig. 11.7). Utilizarea agenților de contrast cu ultrasunete în evaluarea tridimensională nu s-a dovedit că îmbunătățește fezabilitatea sau acuratețea tehnicii, dar poate îmbunătăți variabilitatea dintre cititori.⁴⁰ Valorile normale specifice sexului pentru volumele VS și FE folosind ecocardiografia bidimensională și ecocardiografia tridimensională au fost publicate în 2015.²¹

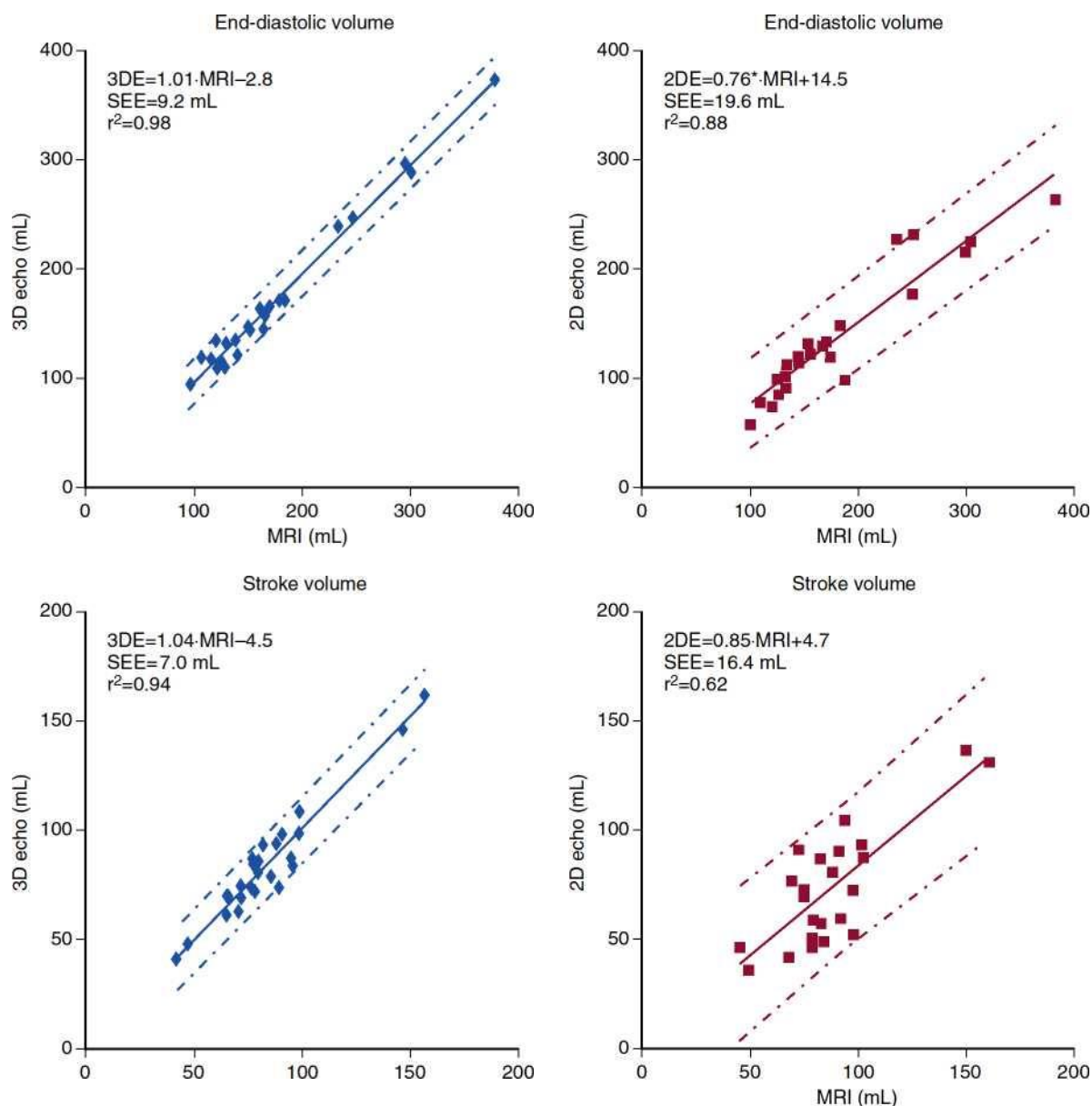
Fezabilitatea ecocardiografiei tridimensionale se îmbunătățește, dar este limitată de necesitatea unei calități ridicate a imaginii și a unei bune experiențe a operatorului. În viitor, vor fi necesare îmbunătățiri suplimentare în rezoluția temporală și spațială și în manipularea datelor, pentru a îmbunătăți utilitatea tehnicii.

Mecanica miocardică

Datorită naturii sale dinamice, ecocardiografia poate fi utilizată pentru a evalua mecanica miocardică. Tabelul 11.2 descrie principalii parametri ai mecanicii miocardice măsurați prin ecocardiografie.⁴³ Arhitectura miocardică VS este de așa natură încât miocardul mijlociu este format din fibre transversale, straturile subendocardice au un aranjament elicoidal pe dreapta, iar straturile subepicardice au un aranjament elicoidal opus (e-Fig. 11.8). Această structură determină în linii mari componentele deformării miocardice, astfel încât regiunea subendocardică contribuie în principal la funcția longitudinală a VS, în timp ce peretele median și diu subepicar contribuie predominant la mișcarea de rotație.

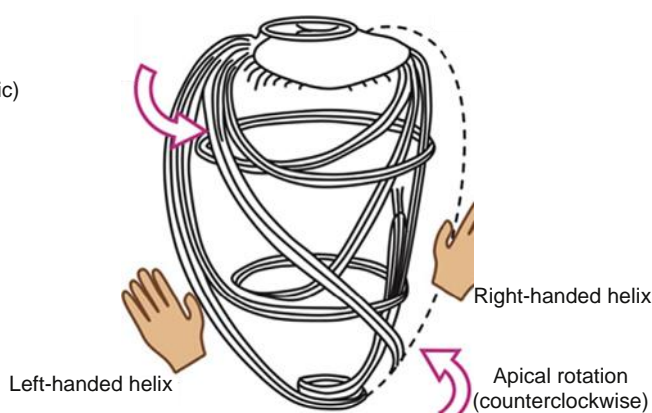
1. Vitezele miocardice

Imagistica Doppler tisular (TDI) permite măsurarea semnalelor Doppler de amplitudine mare și frecvență joasă care decurg din miocard și inelul mitral. Un volum de probă Doppler cu undă pulsată este plasat într-o zonă a miocardului sau a inelului, iar vitezele sistolice și diastolice în acel punct sunt apoi afișate (Fig. 11.9). Practic, orice zonă a miocardului poate fi interogată în acest mod, permițând evaluarea cantitativă a funcției sistolice regionale prin măsurarea vitezei de vârf a undei S. Vitezele miocardice în direcția longitudinală pot fi derivate din vederi apicale și în direcția radială din vederi pe ax scurt. Tehnica poate prezenta modificări ale funcției regionale care nu sunt relevate de măsurătorile globale ale FEVS. Cu toate acestea, măsurătorile vitezei sunt afectate de mișcarea de translație



e-FIG. 11.7 Corelație îmbunătățită a volumelor ventriculare stânga cu ecocardiografia tridimensională versus bidimensională folosind imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă ca standard de referință. 2DE, Ecocardiografie bidimensională; 3DE, ecocardiografie tridimensională; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; VEZI, eroarea standard a estimării. (De la Hibberd MG, Chuang ML, Beaudin RA și colab. Precizia ecocardiografiei tridimensionale cu selecția neres restricționată a planurilor imagistice pentru măsurarea volumelor VS și a fracției de ejeecție. Am Heart J. 2000;140:469-475.)

Rotația bazală
(în sensul acelor de ceasornic)



e-FIG. 11.8 Orientarea fibrelor miocardice arătând un aranjament elicoidal pe partea dreaptă a straturilor subendocardice, fibre transversale ale miocardului mijlociu și un aranjament elicoidal stânga al straturilor subepicardice. (Din Nakatani S. Rotația și răsucirea ventriculului stâng: de ce ar trebui să învățăm? J Cardiovasc Ultrasound . 2011 Mar;19(1):1-6.)

și tethering, ceea ce face dificilă discriminarea segmentelor akinetice care sunt trase de segmentele care se contractează activ. În plus, vitezele nu sunt distribuite uniform în întregul miocard, scăzând de la bază la apex, ceea ce face dificilă stabilirea valorilor de referință.

TABLE 11.2 Measurable Indices of Myocardial Mechanics

PARAMETER	DEFINITION
Displacement	Distance moved by a cardiac structure between two consecutive frames.
Velocity	Displacement per unit time indicating the rate at which a cardiac structure changes location in a given direction.
Strain	Measure of myocardial deformation that describes the percentage change in length of a myocardial segment. Positive and negative values indicate lengthening or shortening, respectively.
Global strain	Average strain of all LV myocardial segments.
Strain rate	Rate of change in strain.
Rotation	Myocardial rotation around the long axis of the left ventricle.
Twist	Normally the base and apex rotate in opposite directions and the absolute difference in rotation is referred to as the net LV twist angle.
Torsion	Base-to-apex gradient normalized to the length of the left ventricle along the long axis.

LV, Left ventricular.

2. Tulpina miocardică

Imagistica deformării miocardice poate depăși unele dintre limitările măsurătorilor vitezei. Măsurătorile deformării și măsurarea vitezei de deformare reprezintă mărimea și, respectiv, rata deformării miocardice, care este un proces care necesită energie atât în sistolă, cât și în diastolă. Reduceri ale deformării și ratei de deformare sunt observate la începutul dezvoltării multor stări fiziopatologice, inclusiv ischemia miocardică.

Datele TDI codate pe culori permit măsurători simultane ale vitezelor miocardice din întregul miocard. Aceste date pot fi extrapolate pentru a obține măsurători de deplasare, deformare și viteză de deformare. Datele Doppler tisular sunt ușor disponibile și permit măsurători online ale vitezelor și intervalelor de timp cu rezoluție temporală mare. Cu toate acestea, tehnica este limitată de dependența de unghi, iar măsurătorile deformării și ratei deformării cu TDI necesită pregătire și experiență pentru interpretarea și recunoașterea corectă a artefactelor.

Ecocardiografia bidimensională cu urmărire a petei este o nouă metodă de evaluare a deformării miocardice care poate depăși unele dintre limitările TDI. Tehnica permite analizarea mișcării miocardice prin urmărirea cadru cu cadru a markerilor acustici naturali (numiți *pete*) care sunt generați din interacțiunile dintre ultrasunete și miocard într-o regiune definită de interes. Prin analizarea și urmărirea mișcării petelor din vederile standard apicale și pe axa scurtă, deformarea poate

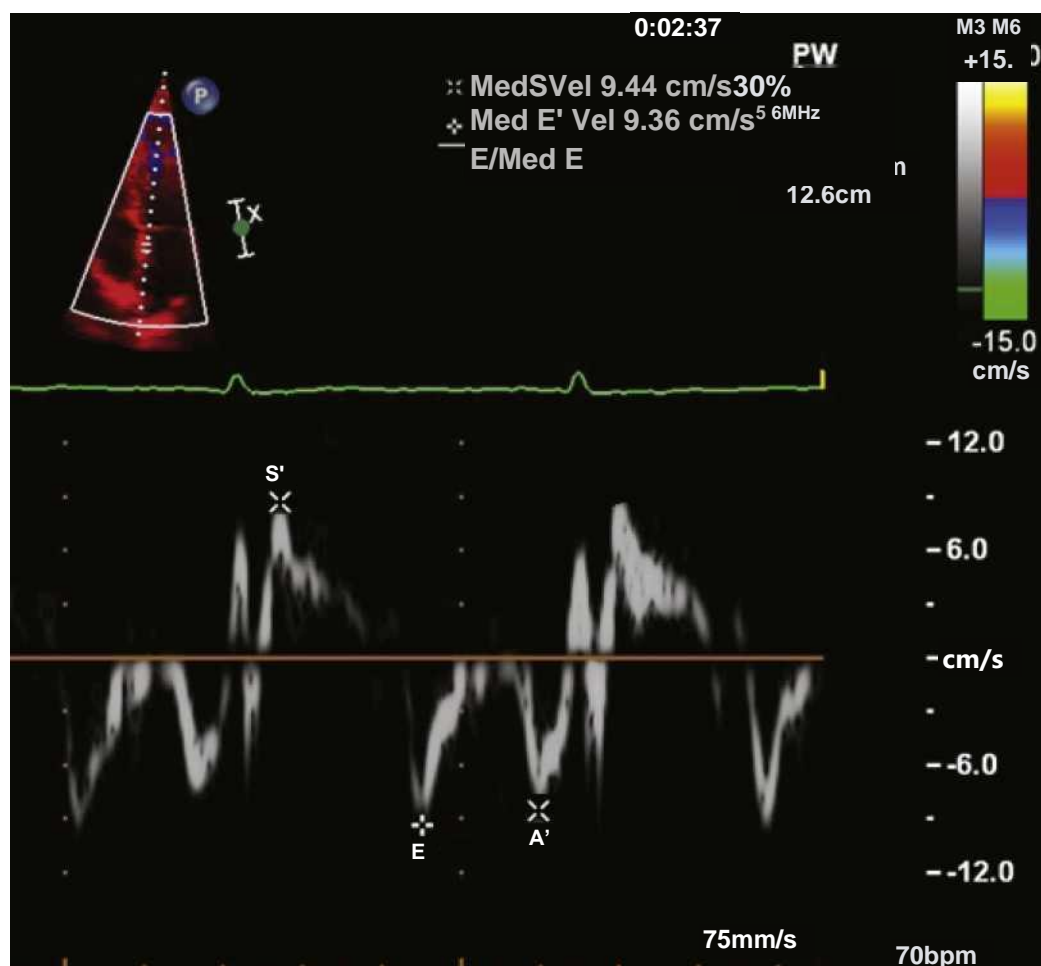


FIG. 11.9 Normal pattern of tissue Doppler-derived myocardial systolic (S' wave), early diastolic (E' wave), and late diastolic (A' wave) velocities from the medial aspect of the mitral annulus.

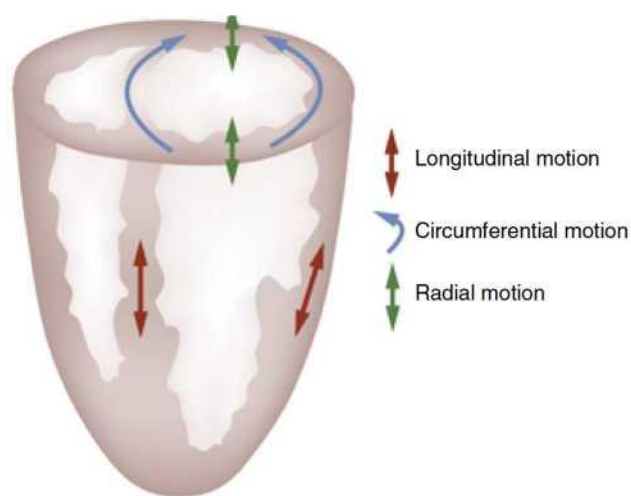
III fi cuantificată de-a lungul axelor longitudinale, radiale și circumferințe, independent de angulație. Mai mult, tehnica nu necesită imagini cu frecvență mare de cadre și poate fi realizată cu ajutorul unui software dedicat pe imagini normale cu două dimensiuni. Cea mai frecvent utilizată măsurare bazată pe efort a funcției sistolice VS este deformarea longitudinală globală (GLS). Vârful GLS descrie modificarea relativă a lungimii miocardului VS între diastolă finală și sistolă finală, astfel încât $GLS (\%) = (MLs - MLd) / MLd$, unde ML este lungimea miocardului la final de sistolă (MLs) și final de diastolă (MLd). Deoarece MLs este mai mic decât MLd, vârful GLS este un număr negativ.

Datele sunt analizate off-line prin definirea manuală a regiunii de interes și urmărirea automată a miocardului. Valorile deformării și ratei deformării pot fi obținute pentru un singur segment miocardic sau oferă o măsură globală ca medie a tuturor segmentelor VS (Fig. 11.10). Aceleași segmente pot fi, de asemenea, evaluate de-a lungul axelor radială și circumferențială. S-a demonstrat că scăderile tensiunii miocardice apar înainte de orice modificare perceptibilă a EF într-o varietate de afecțiuni cardiace. Măsurătorile deformării longitudinale sunt mai robuste și mai reproductibile decât -deformarea circumferențială și deformarea radială. Intervalele

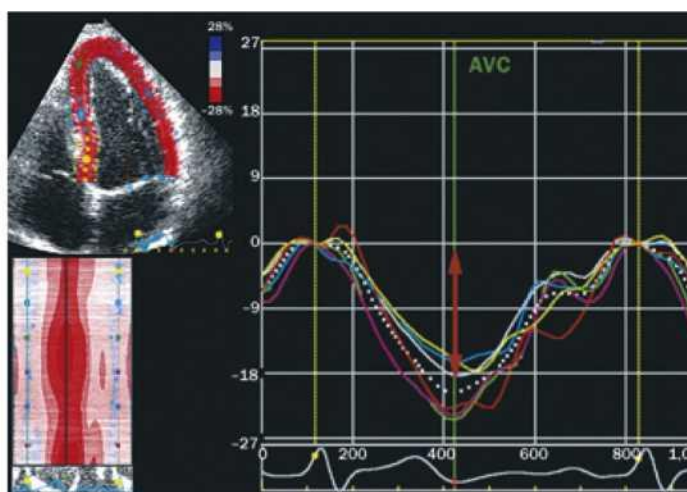
normale pentru GLS definite dintr-o meta-analiză recentă susțin utilizarea unei limite normale care depășește -19%.⁴⁴ Măsurătorile GLS oferă o valoare predictivă incrementală la pacienții neselecți suși ecocardiografiei pentru evaluarea funcției VS.⁴⁵⁻⁴⁶

Deoarece stratul subendocardic contribuie în principal la funcția longitudinală și este cel mai vulnerabil la o ofensă ischemică, se poate observa o tensiune longitudinală redusă în segmentele miocardice și zonele de infarct afectate. Reducerea tensiunii longitudinale la pacienții cu FE normală și risc crescut de ateroscleroză a fost legată de creșterea severității bolii coronariene.⁴⁷ S-a demonstrat, de asemenea, că datele de tulpină longitudinală oferă informații incrementale de diagnostic și prognostic la cei suși ecocardiografiei de stres cu dobutamina. La pacienții cu IM, valorile GLS par să se coreleze cu dimensiunea infarctului și FE și prezic remodelarea VS și evenimintele cardiace.⁴⁸ De asemenea, s-a demonstrat că tulpina radială și circulară redusă diferențiază miocardul viabil de cel neviabil.^{49,50}

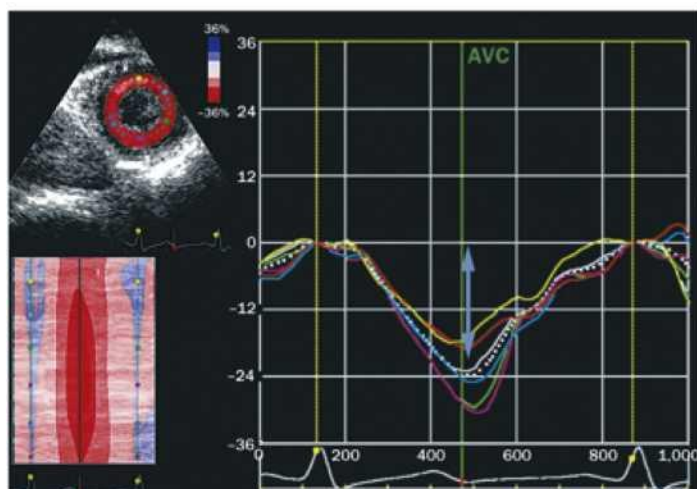
În ciuda aplicațiilor potențial utile,⁵¹ măsurătorile tulpinilor nu sunt încă încorporate în practica clinică. Ecocardiografia cu urmărirea a petelor se bazează pe o calitate bună a imaginii și pe presupunerea că un anumit speckle poate fi



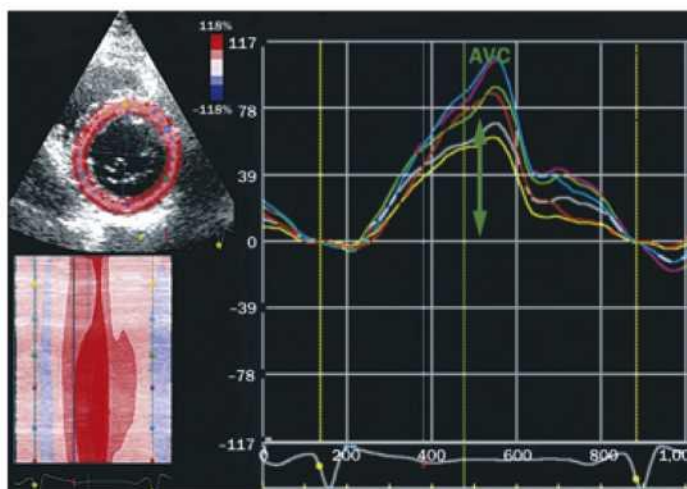
A



B



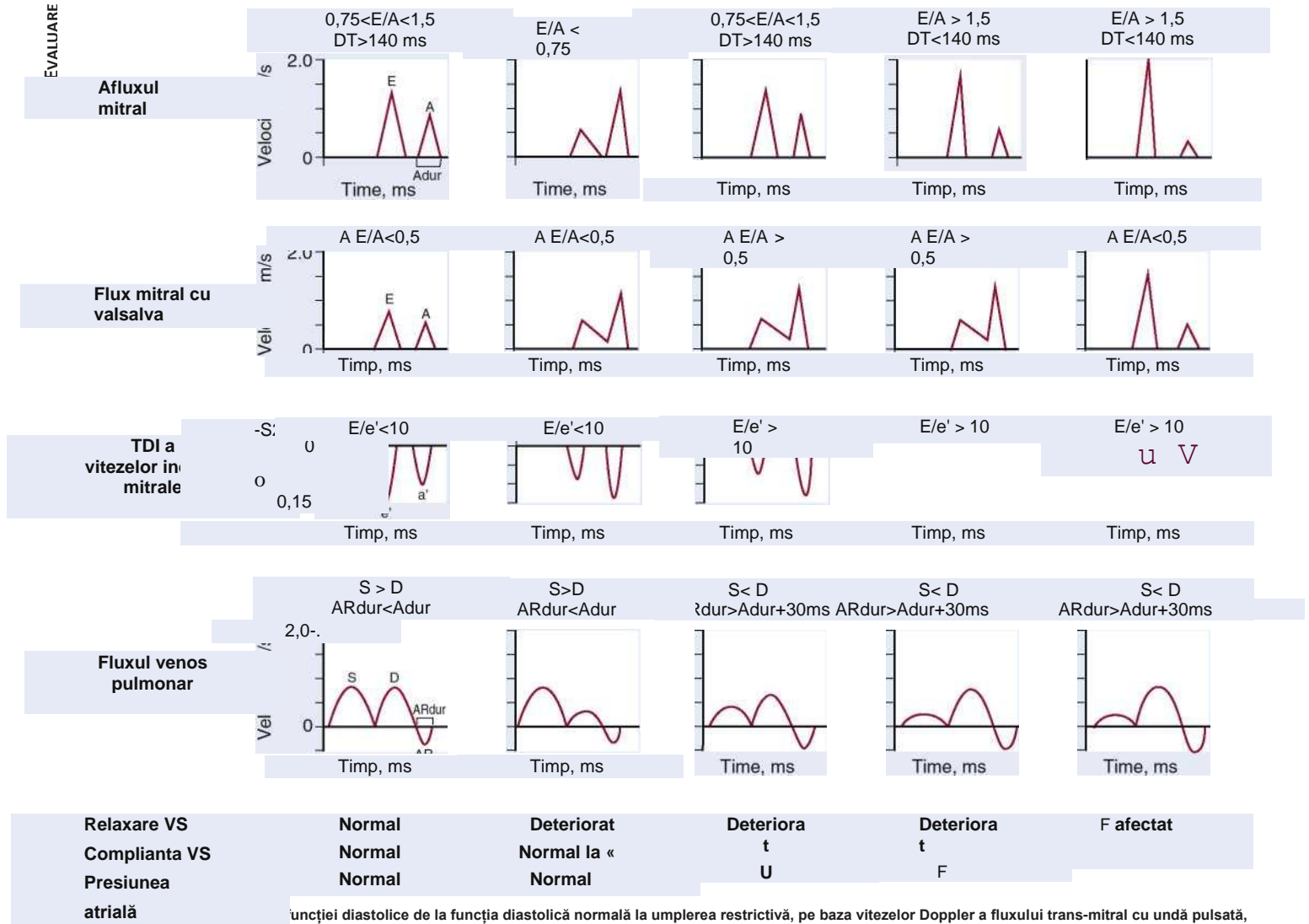
Deformare circumferențială radială



Deformare

FIGURA 11.10 Tulpina bidimensională de urmărire a speckle a miocardului ventriculului stâng. (A) Săgețile indică direcția mișcărilor. Scurtarea fibrelor miocardice în direcțiile longitudinale (B) și circumferențiale (C) în timpul sistolei reprezintă deformarea negativă, în timp ce îngroșarea și alungirea în direcția radială (D) reprezintă deformarea pozitivă. Săgețile din BD reprezintă valorile medii de deformare în aceste direcții. AVC, închiderea valvei aortice. (Din Ozkan A, Kapadia S, Tuzcu M, Marwick TH. Nat Rev Cardiol. 2011;8:494-501).

Diastolic normal funcție	Etapa I Deteriorat relaxare	Etapa II Pseudonormal	Etapa III Reversibil restrictiv	Etapa IV Fix restrictiv
--------------------------	--------------------------------	--------------------------	------------------------------------	----------------------------



funcției diastolice de la funcția diastolică normală la umplerea restrictivă, pe baza vitezelor Doppler a fluxului trans-mitral cu undă pulsată, a vitezelor diastolice mitralice Doppler tisulare și a vitezelor fluxului venos pulmonar. (Modificat din Daneshvar D, Wei J, Tolstrup K și colab. Disfuncție diastolică: înțelegere îmbunătățită din tehnicile de imagistică emergente. Am Heart J 2010; 160: 394-404.)

urmărite de la un cadru la altul, ceea ce poate să nu fie cazul atunci când apare o mișcare cardiacă excesivă. Ecocardiografia tridimensională cu urmărire a petei oferă avantajele depășirii scurtării, capacitatea de a măsura un număr mai mare de segmente miocardice și timpul de examinare redus. Cu toate acestea, tehnicile tridimensionale depind foarte mult de calitatea imaginii, folosesc rate de cadre mai mici și necesită o validare riguroasă. Cel mai important, există diferențe încă nerezolvate în măsurătorile deformării interventorului care limitează aplicabilitatea pe scară largă a tehnicii.

Funcția diastolică a ventriculului stâng

Practic, toate formele de afecțiuni cardiace, inclusiv CAD, sunt asociate cu o funcție diastolică anormală. Funcția diastolică - contribuie semnificativ la dezvoltarea insuficienței cardiace congestive. Diastola începe la închiderea valvei aortice și include scăderea presiunii VS în timpul relaxării izovolumice ,

umplerea rapidă precoce pasivă a VS imediat după deschiderea valvei mitrale, diastaza și umplerea activă tardivă în timpul contracției atriale.

Ecocardiografia joacă un rol central în evaluarea funcției diastolice VS, iar tehnicile Doppler care evaluează fluxul mitral, fluxul venos pulmonar și vitezele inelare mitrale Doppler tisulare pot fi integrate pentru a grada severitatea disfuncției diastolice⁵² (Fig. 11.11). Mai mult, parametrii diastolici derivați de Doppler pot oferi o estimare a presiunii atriale stângi care poate fi utilă în disfuncția VS datorată CAD. Aceste informații, împreună cu volumul atrului stâng (LA) și presiunea PA formează o impresie generală a presiunii înapoi din cauza disfuncției sistolice și diastolice VS. În special, acuratețea și validitatea markerilor Doppler ai funcției diastolice sunt cele mai mari în prezența disfuncției sistolice.

Evaluarea Doppler a funcției diastolice

1. Vitezele de intrare mitrală

Vitezele de intrare mitrale sunt obținute în vederea apicală cu patru camere cu volumul probei Doppler cu undă pulsată poziționat la vârful valvei mitrale. Principalele măsurători ale fluxului mitral includ viteza maximă de umplere timpurie (viteza undei E), viteza de umplere tardivă diastolică (viteza undei A), raportul E/A și timpul de decelerare al umplerii timpurii.

La un individ tânăr, sănătos, raportul E/A este mai mare de 1,0, dar odată cu înaintarea în vârstă, creșterea naturală a rigidității VS are ca rezultat relaxarea întârziată cu o scădere progresivă a vitezei undei E și o creștere a vitezei undei A, astfel încât există inversarea E/A cu un raport mai mic de 1,0. Modificările patologice ale miocardului duc la o ierarhie a modificărilor în modelul fluxului mitral, de la relaxarea afectată la umplerea pseudonormală și, în final, umplerea restrictivă (vezi Fig. 11.11). Aceste modele depind de volumul intravascular și de funcția sistolică a VS. Modelul de umplere pseudonormal poate fi greu de diferențiat de umplerea normală a VS. Acest model de flux mitral este cauzat de o creștere ușoară până la moderată a presiunii LA în contextul relaxării miocardice întârziate. Deoarece manevra Valsalva scade preîncărcarea în timpul fazei de deformare, fluxul mitral pseudonormal se schimbă într-un model de inversare E/A care confirmă relaxarea afectată. Un model de umplere restrictiv persistent în contextul disfuncției sistolice ale VS după IM este asociat cu un prognostic prost.⁵³

2. Fluxul venos pulmonar

Achiziționarea fluxului venos pulmonar se realizează în vederea apicală cu patru camere cu volumul probei Doppler cu undă pulsată plasat în vena pulmonară dreaptă. Fluxul normal al venei pulmonare constă dintr-o fază sistolică și diastolică înainte, precum și o fază atrială inversată. În circumstanțe normale, viteza fluxului sistolic depășește viteza diastolică și aceasta este urmată de un flux scurt inversat, cu viteză mică, datorat contracției atriale pentru cei aflați în ritm sinus. Cu funcția sistolică a VS afectată și presiunea LA crescută, fluxul venos pulmonar în sistolă este tocit și fluxul diastolic este crescut din cauza golirii mai mari a venelor pulmonare în LA după deschiderea valvei mitrale. Cu toate acestea, o creștere a presiunii LA duce la o golire incompletă și la o creștere a vitezei și duratei undei A pulmonare inversate. Dacă durata undei A pulmonare depășește durata undei A trans-mitrală, presiunea diastolică a VS este de obicei crescută (vezi Fig. 11.11).²⁸ se recomandă viteze e' septale și laterale. Un raport E/e' mai mic de 8 este de obicei asociat cu presiunea normală de umplere LV, în timp ce un raport mai mare de 15 este asociat cu presiuni de umplere crescute. Când valoarea este în intervalul intermediar, alți indici ecocardiografici ar trebui integrați pentru a obține o impresie generală. Este important că raportul E/e' nu este un indice de încredere al presiunilor de umplere la subiecții normali, cei cu boală de valvă mitrală sau cei cu pericardită constrictivă.

28 Vitezele inelare mitrale Doppler tisular

Achiziția vitezelor inelare mitrale Doppler tisulare se realizează cu volumul probei de undă pulsată plasat în regiunea locurilor de inserție septală și laterală a lamiilor frunzei mitrale. Vitezele diastolice miocardice precoce (e') și tardive (a') sunt utilizate ca markeri ai funcției diastolice globale ale VS într-o manieră similară vitezelor de intrare trans-mitrală. În condiții normale, e' este mai mare decât a', dar cu disfuncția diastolică există o inversare a acestui tipar. Este important, spre deosebire de vitezele de intrare mitrale, vitezele inelare nu sunt dependente de sarcină și astfel viteza e' rămâne scăzută în modelele de umplere trans-mitrală pseudonormale și restrictive (vezi Fig. 11.11). În plus, s-a demonstrat că raportul dintre viteza E trans-mitrală și viteza e' inelară Doppler tisulară (E/e') se corelează direct cu presiunea capilarului pulmonar. Un raport E/e' crescut este asociat cu un rezultat advers atât în disfuncția VS ischemică, cât și în cea neischemică. În prezența disfuncției sistolice regionale VS ca în CAD, utilizarea mediei a

Volumul atrial stâng

În timp ce parametrii menționați anterior ai funcției diastolice reflectă presiunile de umplere ale VS în momentul măsurării, volumul LA reflectă sarcina hemodinamică a presiunilor de umplere crescute ale VS în timp. Volumul atrului stâng trebuie măsurat într-un mod similar cu volumul VS, folosind metoda biplană.²¹ Un indice de volum atrial stâng mai mic de 34 ml/m² este considerat normal, deoarece măsurătorile peste acest nivel de limită, în absența fibrilației atriale și a unei boli valvulare semnificative, prezic în mod independent moartea, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și accidentul vascular cerebral ischemic.⁵²

Presiunea arterială pulmonară

În absența bolii pulmonare cronice, o presiune crescută a PA la pacienții cu disfuncție VS din cauza CAD implică, de obicei, o creștere a LA și o presiune inversă care determină hipertensiunea pulmonară secundară. Viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană prin Doppler cu undă continuă împreună cu presiunea atrială dreaptă (dedusă prin interogarea venei cave inferioare) este utilizată pentru a determina presiunea sistolică PA. În plus, viteza diastolică finală a jetului de regurgitare pulmonară poate fi aplicată pentru a determina presiunea diastolică PA.¹ Acesta din urmă se corelează bine cu presiunea capilară pulmonară măsurată invaziv.

Disfuncție ventriculară stângă

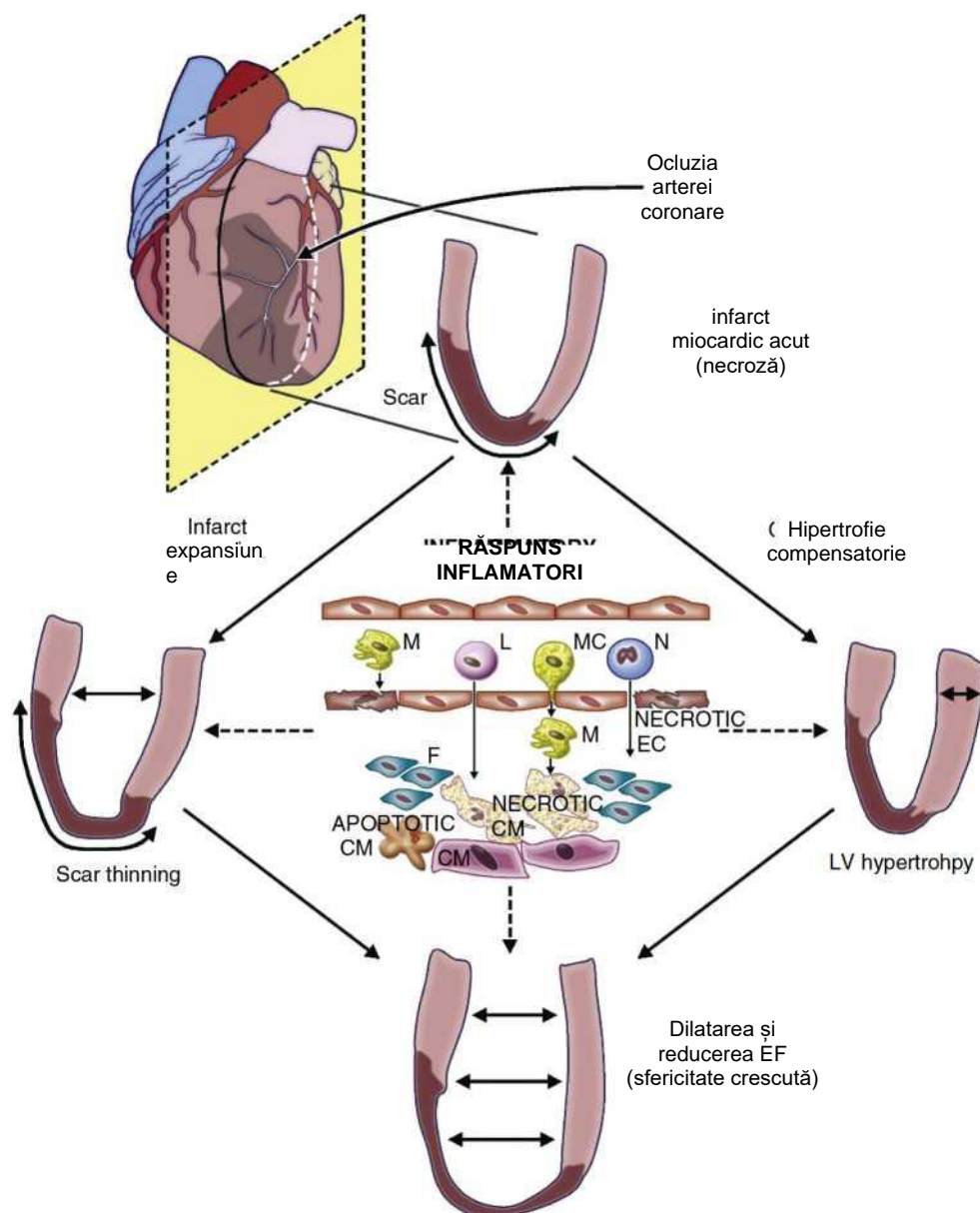
Pe lângă evaluarea funcției VS prin ecocardiografie, informațiile despre dimensiunea cavității, morfologia miocardului, implicarea valvulară și natura regională sau globală a afectării funcției sistolice VS pot indica etiologia procesului bolii de bază. Modificările patologice datorate CAD au ca rezultat mai degrabă anomalii regionale decât globale ale funcției sistolice VS care apar în teritorii bine definite (Video 11.9). WMA regionale în repaus pot apărea, de asemenea, în afecțiuni precum miocardita, cardiomiopatia Takotsubo și sarcoidoza, dar de obicei în modele distincte de distribuția unei artere coronare specifice. Anomaliile septale pot apărea din LBBB, din stimularea ventriculară sau după o intervenție chirurgicală cardiacă și, prin urmare, trebuie interpretate în context. În unele cazuri, poate fi dificil să se separe cu precizie cauzele ischemice de cele neischemice ale disfuncției VS, caz în care poate fi necesară evaluarea directă a arterelor coronare. De asemenea, trebuie avut în vedere că în circumstanțe rare o cardiomiopatie primară poate coexista cu CAD. Cel mai frecvent model în aceste circumstanțe este prezența CAD, care este mai ușoară decât ar fi de așteptat din gradul de disfuncție și dilatație VS.

I. Remodelări adverse

În prezența infarctului transmural și în funcție de dimensiunea infarctului, VS poate suferi o serie de modificări de morfologie și geometrie cunoscute sub numele de remodelare (e-Fig.

II. 9). Din punct de vedere ecocardiografic, vor exista WMA

III regionale asociate în mod obișnuit cu subțierea și cicatricea miocardică.



e-FIG. 11.9 Remodelarea adversă a ventriculului stâng după infarct miocardic. CM, Cardiomiocite; EC, celule endoteliale; EF, fracția de ejecție; F, fibroblaste; L, limfocite; VS, ventriculul stâng; M, macrofage; MC, monocite; N, neutrofile. (De la Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Strategii antiinflamatorii pentru remodelarea ventriculară în urma infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. J Am Coll Cardiol 2014; 63(16): 1593-1603.)

formare, care sugerează foarte mult un infarct anterior într-o - distribuție tipică a arterei coronare și care implică cel mai frecvent septul și apexul. Remodelarea adversă a VS duce la dilatarea cavității și la modificarea geometriei cu sfericitate crescută. Există, de obicei, diferite grade de insuficiență mitrală, fie din cauza infarctului care implică mușchiul papilar, fie ca urmare a dilatației cavității care duce la deplasarea spre exterior a mușchiului papilar, legarea foițelor valvei mitrale și coaptarea afectată. AL poate fi dilatat din cauza unei combinații de disfuncție diastolică, presiuni de umplere crescute ale VS și regurgitare mitrală. Presiunile PA pot fi crescute secundar și funcția ventriculului drept poate fi afectată, mai ales dacă este implicată într-un infarct inferior anterior.

2. Viabilitatea miocardică

Pereții miocardici care sunt acinetici în repaus pot reprezenta fie un infarct subendocardic sau transmural, fie să demonstreze zone de viabilitate miocardică datorită asomării sau hibernării. Este important să se identifice miocardul hibernant, deoarece revascularizarea poate duce la îmbunătățirea funcției contractului, remodelarea inversă și rezultatul clinic îmbunătățit. Ecocardiografia de stres cu dobutamina este cea mai utilizată metodă de evaluare a viabilității miocardice. Variantele modele de răspuns contractil la dobutamina din regiunea miocardică akinetică ajută la diferențierea între miocardul infarct, asomat și hibernant. Se folosește un protocol de dobutamina cu doze mici începând cu o doză de 5 g/kg pe minut, crescând la intervale de 5 minute la 10 g/kg pe minut și, dacă este necesar, la 15 g/kg pe minut, înainte de a relua protocolul standard la doza maximă de 40 g/kg pe minut (vezi Fig. 11.2). La doze mici, un efect inotrop este evocat cu doar o mică creștere a ritmului cardiac. În zonele de viabilitate miocardică, se recrutează proteinele contractile și se observă îngroșarea peretelui la ecocardiografie. Atunci când dobutamina este apoi crescută treptat la doze mai mari, creșterea consumului de oxigen miocardic poate provoca ischemie în starea cronică de flux sanguin scăzut al miocardului hibernat, ducând la hipokinezie sau akinezie severă (Video 11.10). Acest răspuns bifazic este un predictor puternic al recuperării funcției VS după revascularizare. În miocardul uluit, dozele mai mari de dobutamina conduc la îmbunătățirea suplimentară a funcției contractile în zona anterioară akinetică și, prin urmare, nu demonstrează un răspuns bifazic. Miocardul cu adevărat infarct nu reușește să prezinte nicio îmbunătățire a funcției contractile la doze mici de dobutamina și rămâne acinetic pe tot parcursul testului.

Detectarea viabilității miocardice datorită miocardului hibernat se bazează pe recuperarea funcției regionale VS în urma revascularizării coronariene.⁵⁴ Sensibilitatea și specificul ecocardiografiei de stres cu dobutamina pentru detectarea miocardului hibernant sunt de aproximativ 80% până la 85%. Date retrospective dintr-un număr de studii sugerează că la pacienții cu CAD și disfuncție VS în repaus, demonstrarea viabilității miocardice în cel puțin cinci segmente miocardice este asociată cu rezultate mai bune cu revascularizarea coronariană, mai degrabă decât cu terapia medicală, în timp ce cei fără viabilitate miocardică semnificativă nu par să obțină niciun beneficiu prognostic din revascularizare (e-fig.11). Cu toate acestea, datele prospective limitate nu au arătat niciun beneficiu clinic al utilizării testelor de viabilitate pentru a ghida revascularizarea,⁵⁵⁻⁵⁶ dar studiile au fost relativ mici și limitate de preocupări metodologice.⁵⁴ Ghidurile actuale susțin testarea viabilității, afirmând că revascularizarea miocardică la pacienții cu disfuncție sistolică VS ar trebui luată în considerare în

prezența miocardului viabil.⁵⁷

3. Dissincronia ventriculară stângă

Progresia disfuncției sistolice VS din cauza CAD poate fi însoțită de lărgirea duratei QRS, cel mai frecvent cu un model LBBB. Conducția interventriculară și intraventriculară prelungită poate provoca contracție asincronă în VS, ceea ce duce la înrăutățirea funcției sistolice. Modificarea întâzierii electromecanice cu terapia de resincronizare cardiacă (CRT) îmbunătățește semnificativ morbiditatea și mortalitatea.⁵⁸ CRT este recomandată în principal celor cu FE mai mică de 35% asociată cu o durată QRS mai mare sau egală cu 150 ms și simptome de clasa II sau III ale New York Heart Association refractare la terapia medicală. CRT poate fi luată în considerare și în subgrupuri cu durata QRS de 120 până la 149 ms sau la pacienții mai puțin simptomatici.

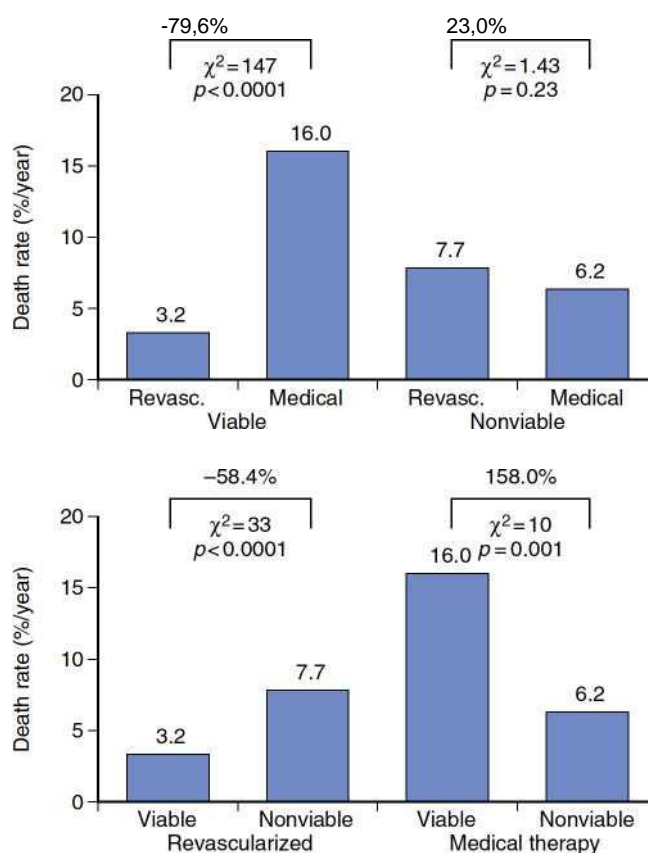
Cu toate acestea, aproximativ o treime dintre pacienți nu reușesc să obțină beneficii de la CRT folosind doar criteriile ECG. În consecință, o serie de parametri ecocardiografici ai asincroniei mecanice au fost studiați pentru a prezice răspunsul la CRT⁵⁹ (e-Tabelul 11.1). Când au fost evaluați individual, acești parametri nu au reușit să demonstreze o valoare predictivă semnificativă; este probabil ca mecanismele care stau la baza disincroniei să fie mai complexe și mai variate decât pot fi cuprinse printr-o singură măsurare. Mai mult, în funcționarea disfuncției VS din cauza CAD, răspunsul la CRT este afectat de alți factori, inclusiv localizarea și extinderea cicatricii miocardice, poziția derivației VS, funcția ventriculară dreaptă, gradul de dilatare a cavității și insuficiența mitrală. În prezent, criteriile ecocardiografice pentru asincronia mecanică nu sunt integrate în ghidurile pentru implantarea CRT.

În ciuda acestor limitări, o evaluare ecocardiografică detaliată a parametrilor multipli de asincronie și a viabilității miocardice poate ajuta la identificarea individuală a pacienților apți pentru CRT.⁶⁰ În plus, tehnicile de imagistică de tulpină și ecocardiografia tridimensională pot delimita segmentele VS cu cea mai întârziată contracție pentru a viza plasarea derivației VS în acele regiuni particulare, dacă este fezabil. Folosind ecocardiografia tridimensională, volumele VS pot fi împărțite în segmente, iar timpul până la volumul minim din fiecare segment poate fi apoi reprezentat grafic. Pentru imagistica tulpina de urmărire a speckle, un principiu similar poate fi aplicat prin cuantificarea timpului până la vârful deformării sistolice în segmentele individuale ale VS.

Ecocardiografia predescărcării după implantarea CRT poate fi utilă, deoarece cei cu sincronie mecanică și funcție contractilă îmbunătățite sunt susceptibile de a beneficia pe termen lung. O reducere semnificativă a întâzierii mecanice interventriculare, modelul normalizat de contracție a septului, reducerea insuficienței mitrale și sincronizarea îmbunătățită a VS prin imagistica bidimensională de deformare sau ecocardiografie tridimensională au fost asociate cu rezultate îmbunătățite.⁶¹⁻⁶³ Ecocardiografia trebuie efectuată și la 3 sau 6 luni după implantare, deoarece îmbunătățirea funcției VS și modificările de remodelare inversă rămân semne de prognostic bun.⁶⁴

4. Regurgitarea mitrală

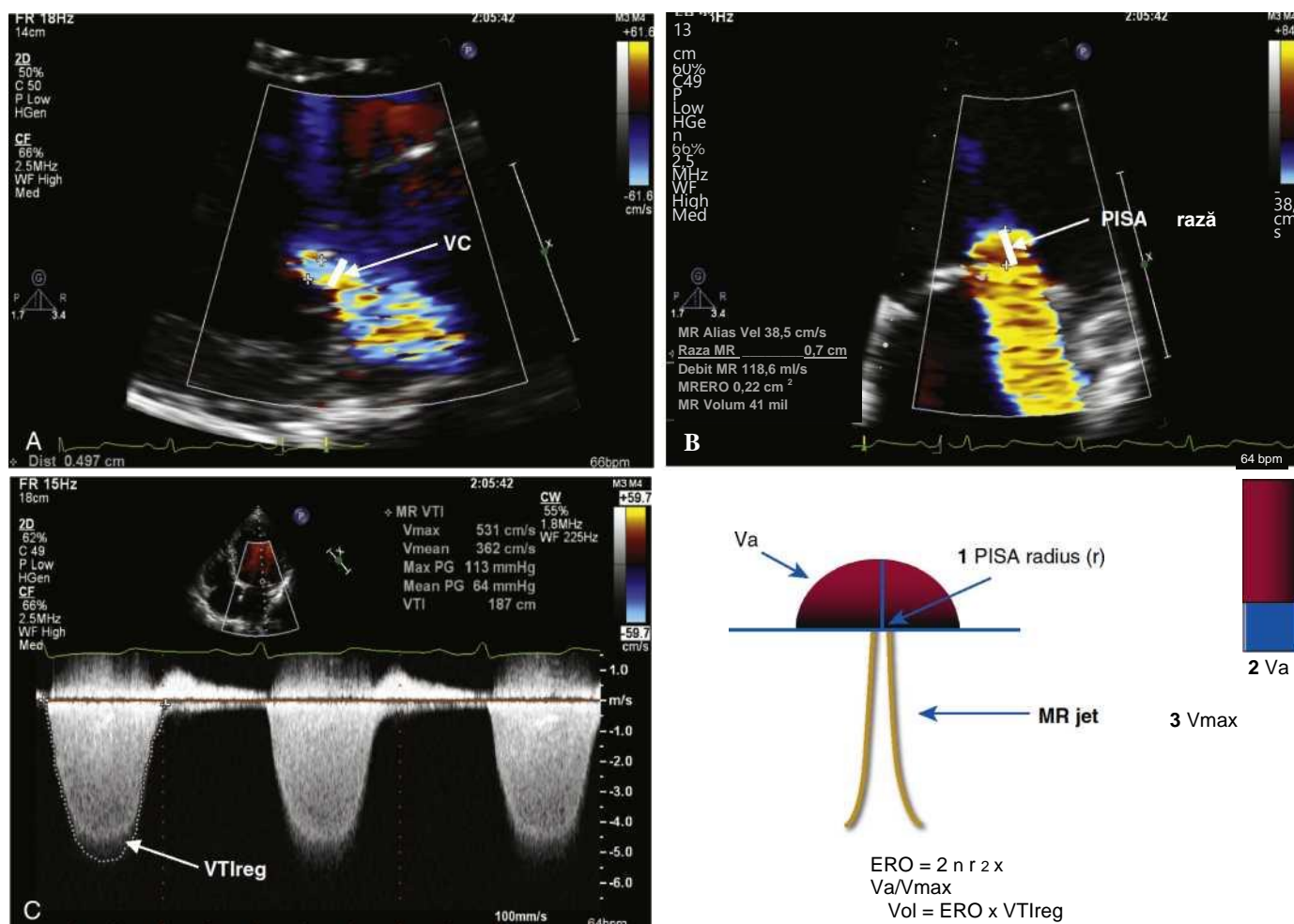
CAD cronică cu disfuncție VS este de obicei însoțită de diferite grade de insuficiență mitrală secundară (MR), cel mai frecvent din cauza VS progresivă regională și globală.



e-FIG. 11.10 Meta-analiză a ratelor de deces pentru pacienții cu și fără viabilitate miocardică tratați prin revascularizare sau terapie medicală. Descoperirile sugerează că pacienții cu viabilitate miocardică sunt mai bine cu revascularizare decât cu terapie medicală. (Din Allman K, et al. Testarea viabilității miocardice și Impactul rescularizării asupra prognosticului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol. 2002;39(7):1151-1158.)

e-TABEL 11.1 Markeri ecocardiografici ai disincroniei mecanice

PARAMETRI ECHO	DESCRIERE	PRAG
SPWMD	Întârzierea mișcării peretelui septal-posterior prin modul M în vederea pe axa scurtă parasternală	> 130 ms
LVPEP	Perioada de preejecție a ventriculului stâng (LV) definită ca timpul de la începutul intervalului QRS până la ejeția VS prin Doppler cu undă pulsată	> 140 ms
IVMD	Întârzierea mecanică interventriculară definită ca diferența dintre perioadele de preejecție VS și ventriculul drept (VD)	> 40 ms
Ts-(lateral-septal)	Întârziere între viteza sistolică de vârf la segmentele septului bazal și bazale laterale prin imagistica Doppler tisulară cu undă pulsată	> 60 ms
Ts-SD	Deviația standard (SD) a timpului de la QRS la viteza sistolică de vârf pentru 12 segmente VS	> 32 ms
PVD	Diferența maximă de timp până la viteza sistolică maximă utilizând imagistica Doppler tisulară pulsată derivată din șase segmente bazale	> 110 ms



SMOCHIN. 11.12 Cuantificarea insuficienței mitrale. (A) Vedere mărită a valvei mitrale în vederea pe axa lungă parasternală care arată măsurarea venei contracte (VC) cu imagini cu flux color. (B) Măsurarea razei PISA în vederea apicală cu patru camere. (C) Modelul Doppler spectral cu undă continuă de regurgitare mitrală care permite măsurarea vitezei de vârf și a integralei viteze-timp a jetului de regurgitare mitrală. (D) Calculul ariei efective a orificiului regurgitant (ERO) și volumului regurgitantului (Vol), prin care r = raza PISA, V_a = viteza de aliasing, V_{max} = viteza de vârf a jetului de regurgitare mitrală și VTI_{reg} = viteza integrală a timpului de regurgitare mitrală. MR, Insuficiență mitrală; PISA, aria suprafeței izovelocității proximale.

remodelare mai degrabă decât ischemie reversibilă continuă. Modificările cronice care urmează după infarctul inferolateral sau infarctul anterior extins duc la remodelarea locală a ventriculului ventricul, contribuind la diferite grade de deplasare apicală, posterioară și laterală a mușchiului papilar posterior, creșterea tensiunii cordalelor și tragerea foilor valvei ducând la închiderea incompletă a valvei mitrale în sistolă. La închidere, valva mitrală are un aspect de cort între planul inelar și foliolele deplasate. În plus, inelul mitral poate deveni dilatat în procesul de remodelare, perturbând în continuare închiderea normală a valvei mitrale, ducând la agravarea RM.

Ecocardiografia este extrem de valoroasă în caracterizarea etiologiei, fiziopatologiei și severității RM asociate cu CAD. ⁶⁵ O serie de parametri cantitativi pot fi utilizați pentru a evalua severitatea RM. Măsurarea ariei jetului de regurgitant nu mai este recomandată din cauza numeroșilor factori de confuzie și a reproductibilității slabe. Lățimea venei contracte este mai fiabilă și mai robustă, dar liniile directe favorizează metoda suprafeței izovelocității proximale (PISA) ca fiind cea mai practică, permițând măsurarea ariei efective a orificiului regurgitant (EROA) și a volumului regurgitantului (Fig. 11.12). Cu toate acestea, există multe limitări ale acestei abordări. În primul rând, EROA se modifică în timpul sistolei, tinzând să fie mai mare în sistola precoce și tardie și mai scăzută la mijlocul sistolei. În al doilea rând, forma profilului PISA poate fi mai degrabă hemieliptică decât cu adevărat emisferică și, în al treilea

rând, prezența mai multor jeturi poate duce la o subestimare a severității RM. Spre deosebire de RM organică în care RM severă este definită ca o EROA mai mare de 0,4 cm² și un volum regurgitant mai mare de 60 ml, RM funcțional semnificativ datorat CAD este definit ca o EROA mai mare de 0,2 cm² și un volum regurgitant mai mare de 30 ml din cauza unui rezultat mai rău asociat și a prezenței unui volum mai scăzut de regurgitare a LV.

Severitatea RM poate varia în funcție de modificările condițiilor de încărcare legate de TA, nivelul de hidratare, activitatea fizică și terapia medicală adecvată. Aplicarea -ecocardiografiei de efort a arătat că aproximativ 30% dintre pacienți dezvoltă RM semnificativ și hipertensiune pulmonară în timpul efortului, mai des legate de modificări geometrice și mecanice decât de ischemie reversibilă activă (Video 11.11). Măsurătorile în serie ar trebui să includă EROA, volumul regurgitant, presiunea PA, volumele VS și EF. Acestea pot fi -combinat cu o evaluare a mișcării peretelui regional pentru a detecta ischemia reversibilă asociată. S-a demonstrat că agravarea severității RM indusă de efort de către EROA mai mare de 0,13 cm² din EROA de repaus indică un risc crescut de evenimente cardiace adverse majore. ⁶⁶ Nu este clar dacă RM este predominant un marker al remodelării și disfuncției VS sau dacă contribuie în mod independent la rezultatul mai rău.

În special, nu există dovezi clare care să arate că CRT, - revascularizarea coronariană percutanată țintă sau corecția chirurgicală a RM îmbunătățește supraviețuirea. Multe tehnici percutanate pentru tratamentul RM sunt investigate. Pentru a evalua adecvarea acestor tehnici, sunt necesare mai multe măsurători bazate pe ecou, cum ar fi lungimea pliantei, suprafața de cort, distanța de coaptare și unghiurile foilor. Ecocardiografia tridimensională transesofagiană poate fi, de asemenea, utilă în măsurarea volumului cortului, delimitarea mai bună a geometriei și funcției inelare,⁴¹ și ghidarea periprocedurală a intervențiilor valvei mitrale.⁶⁷ În prezent, managementul RM ischemic ar trebui să fie adaptat individului folosind o abordare integrată care combină informațiile clinice cu rezultatele datelor imagistice cardiace în care ecocardiografia joacă un rol important.

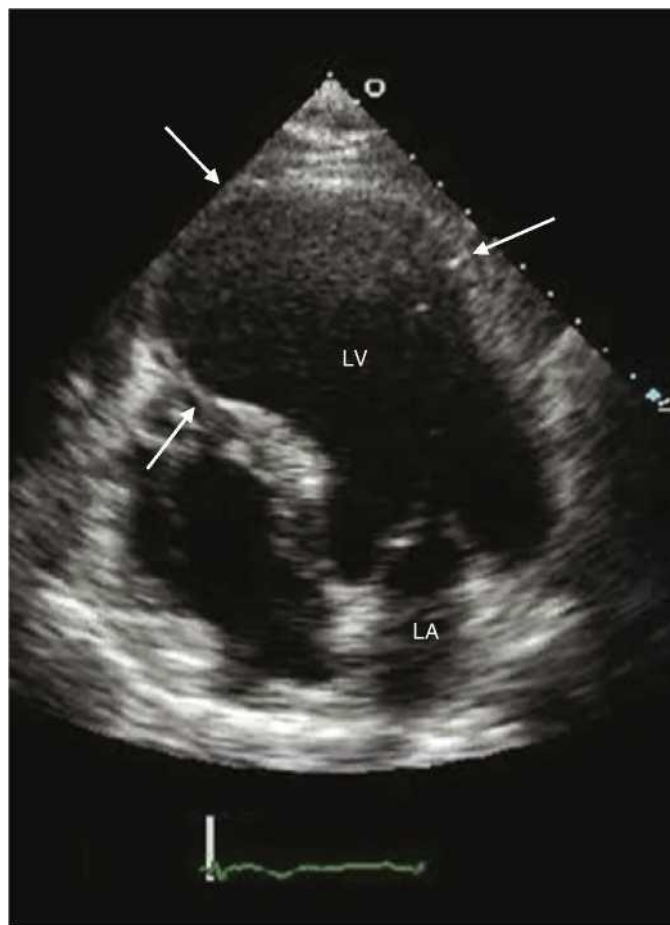
COMPLICAȚII STRUCTURALE DATORATE BOLII ARTERELOR CORONARIE

Anevrism ventricular stâng

Formarea anevrismului VS este o complicație a IM transmural care duce la o bombare exterioară bine delimitată a peretelui VS afectat din cauza subțierii miocardice și formării cicatricilor. Ecocardiografia poate detecta cu ușurință formarea anevrismului VS (Fig. 11.13). Peretele afectat este fie akinetic, fie diskinetic, bombat spre exterior în sistolă și uneori asociat cu formarea de tromb laminar supraiacent. Anevrismul are un gât larg care comunică cu restul cavității VS. Aneurismele complică mai frecvent infarctul anterior decât inferior, implicând adesea apexul. Din fericire, odată cu apariția strategiilor de reperfuziune de urgență pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute, incidența anevrismelor VS a fost redusă la aproximativ 10% până la 15% după IM în ultimele câteva decenii. Din punct de vedere mecanic, anevrismul nu contribuie la ejeția VS, ci mai degrabă acționează ca un spațiu mort pentru a găzdui mai mult sânge în cavitatea VS în timpul sistolei și, prin urmare, compromite volumul vascular cerebral. Tratamentul chirurgical al anevrismului VS poate fi indicat în cazul insuficienței cardiace refractabile sau al mioiilor de ritm ventricular refractar. Anevrismul poate fi fie rezecat și înlocuit cu o grefă Dacron, fie exclus prin crearea unei partiții între pereții cavității VS care funcționează normal și anevrism. Ecocardiografia poate fi utilă pentru a determina adecvarea pentru intervenție chirurgicală și abordarea utilizată. Pentru ca intervenția chirurgicală să fie fezabilă, porțiunile bazale ale VS trebuie să funcționeze în mod normal, astfel încât performanța cardiacă generală să fie păstrată după intervenție chirurgicală. Mai mult, dacă septul este implicat în dilatația anevrismală, rezecția devine mai puțin fezabilă și intervenția chirurgicală de excludere poate fi alegerea preferată.

Pseudoaneurism

Pseudoanevrismul VS apare ca urmare a unei rupturi limitate a peretelui VS. Hemoragia are loc în spațiul pericardic, care apoi devine local compresiv, prevenind scurgerile ulterioare în pericard. Trombul de deasupra devine apoi organizat în pericard creând un perete peste miocardul rupt. Având în vedere - integritatea structurală limitată, pseudoanevrismele sunt predispuse la ruptură, în special în primele 3 luni când trombul este relativ



SMOCHIN. 11.13 Anevrism mare al apexului ventricular stâng (săgeți). LA, atriu stâng; LV, ventriculul stâng.

moale. Cu toate acestea, pseudoanevrismele cronice incidentale au fost detectate în parte din cauza utilizării tot mai mari a tehnicilor imagistice și a terapiei medicale mai eficiente postinfarct. Alte complicații ale pseudoanevrismelor includ tromboembolia și aritmiile. Pseudoanevrismele tind să aibă o deschidere mai mică decât aneurismele adevărate. Ecocardiografia poate identifica deschiderea îngustă cu contrast spontan și învârtirea sângelui în cavitatea pseudoanevrismului, delimitată în continuare prin utilizarea contrastului cu ultrasunete⁶⁸ (Fig. 11.14). Cu toate acestea, dimensiunea reală a pseudoanevrismului - care încorporează stratul exterior al pericardului, stratul interior al hematomului și cavitatea anevrismului - poate fi subestimată, deoarece grosimea stratului de hematom nu poate fi determinată. Mărimea cavității poate fi modestă în comparație cu dimensiunea totală a masei pericardice observată la imagistica CT sau CMR. În plus, pseudoanevrismul peretelui bazal inferior poate fi dificil de distins de un anevrism adevărat, deoarece deschiderea anevrismului poate fi mai largă decât se aștepta în această locație.

Formarea trombilor

Formarea trombului VS este o complicație bine-cunoscută a IM, care tinde să apară mai frecvent după un infarct anterior mare și care acoperă apexul akinetic. Detectarea exactă a trombului VS este de o importanță vitală, deoarece terapia anticoagulantă poate fi administrată pentru a minimiza riscul de evenimente embolice care duc la accident vascular cerebral sau pierdere majoră de organ. Probabilitatea de embolizare este cea mai mare în primele 2 săptămâni de tromb

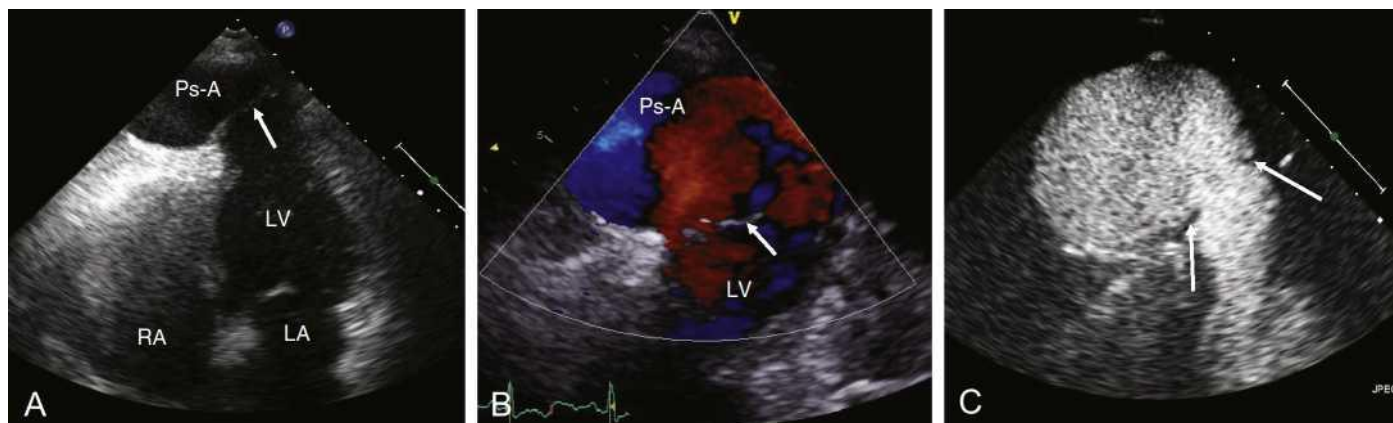


FIG. 11.14 Use of contrast echocardiography in delineating a left ventricular pseudoaneurysm. (A) Apical four-chamber view showing a pseudoaneurysm (Ps-A) adjacent to the apex and the ruptured myocardial flap (arrow). (B) Magnified view with color flow imaging showing bidirectional blood flow, due to swirling of blood within the aneurysmal cavity. (C) Contrast-enhanced echocardiography confirming site of rupture within the thinned apical wall of the left ventricle, measuring 15 mm in width, communicating freely with a large pseudoaneurysm (Ps-A). LA, Left atrium; LV, left ventricle; Ps-A, pseudoaneurysm; RA, right atrium.

formarea, reducându-se treptat ulterior datorită organizării presupuse și endotelializării trombului.

Ecocardiografic, trombul este identificat ca o masă discretă densă în ecou, cu margini clare, care sunt distincte de endocard și care se disting de mușchii papilari, corde, trabeculații și artefacte tehnice. Trombus tinde să se formeze și peste WMA regionale. Trebuie remarcate mai multe caracteristici ale trombului, inclusiv dimensiunea, forma, mobilitatea, consistența, localizarea și prezența contrastului de ecou spontan. Trombul poate fi de formă laminară sau protuberant și pedunculat. Trombul laminar se referă la un aspect aplatizat sau mată al trombului care nu este mobil și tinde să implice o natură mai cronică și un potențial mai scăzut de embolizare. Trombii pedunculați și mobili conferă o probabilitate mai mare de embolizare. Trombii proaspeți pot avea un aspect mai moale, cu un miez echolucenț care le oferă un aspect mai chistic. Cadrul clinic și apariția WMA regională asociată ar trebui să le distingă de chisturi sau tumori.

Ocazional, poate exista incertitudine dacă trombul este prezent peste apex, din cauza ferestrelor dificile de eco sau a artefactelor din câmpul apropiat. În aceste circumstanțe, utilizarea agenților de contrast cu ultrasunete este indicată pentru a determina dacă există un adevărat defect de umplere la vârful în concordanță cu trombul (Video 11.12). Utilizarea agenților de contrast poate duce la o reducere cu 90% a numărului de ecouri interpretate ca nedagnostic pentru trombul VS. Un alt scenariu în care agenții de contrast pot fi de ajutor este atunci când este dificil din motive anatomice să distingem trombul de miocardul înconjurător și alte mase cardiace, cum ar fi neoplasmale. Trombul este intrinsec caracterizat prin proprietățile sale de țesut avascular, în timp ce neoplasmul se bazează pe o aport vascular. În consecință, utilizarea ecocardiografiei miocardice de contrast poate ajuta la caracterizarea vascularității unei mase cardiace, ajutând astfel la diferențierea între o posibilă tumoră și tromb⁶⁹⁻⁷⁰ (Video 11.13).

REZUMAT

Ecocardiografia a devenit modalitatea imagistică de primă linie pentru evaluarea structurii și funcției cardiace într-o varietate de afecțiuni cardiace. Progresele în tehnologia cu ultrasunete permit acum o evaluare precisă a funcției VS prin introducerea agenților de contrast cu ultrasunete și imagistica tridimensională. Agenții de contrast cu ultrasunete pot fi, de asemenea, utilizați pentru a delimita mai bine complicațiile structurale legate de CAD. Ecocardiografia cu speckle-tracking permite o evaluare mai detaliată a mecanicii miocardice, dincolo de EE Ecocardiografia

de stres a devenit o tehnică larg consacrată pentru detectarea ischemiei miocardice la pacienții cu durere toracică cardiacă cunoscută sau suspectată și pentru evaluarea viabilității miocardice în CAD cronică și disfuncție VS. În consecință, tehnica joacă un rol central în gama largă de modificări fiziopatologice legate de CAD cronică.

Referințe

1. Armstrong WE, Ryan T: *Feigenbaum's Echocardiography*, ed. 7, Philadelphia, 2009, Lippincott, Williams & Wilkins.
2. Evangelista A, Elachskampf E, Lancellotti P, et al.: Recomandările Asociației Europene de Ecocardiografie pentru standardizarea performanței, stocarea digitală și raportarea studiilor ecocardiografice, *Eur Heart J Cardiorasc Imaging* 9:438-448, 2008.
3. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE și colab.: ACCE/ASE/AHA/ASNC/HESA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie, *J Am Coll Cardiol* 57:1126-1166, 2011.
4. Jurnalul Societății Americane de Ecocardiografie. Lista completă a ghidurilor Societății Americane de Ecocardiografie. <http://www.onlinejase.com/content/aseguidelines>.
5. Societatea Europeană de Cardiologie. Recomandări și documente de consens privind ecocardiografie, publicate de Asociația Europeană de Imagistica Cardiovasculară. <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Journals-and-publications/Consensus-and-position> -documente/EACVI-documente-de-pozitie/Echo.
6. Cooper A, Calvert N, Skinner J, et al.: *Chest Pain of Recent Onset: Assessment and Diagnosis of Recent Onset Chest Pain or Discomfort of Suspected Cardiac Origin*, Londra, Marea Britanie, 2010, National Clinical Guideline Center for Acute and Chronic Conditions.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.: 2013 ESC ghiduri privind managementul bolii coronariene stabile, *Eur Heart J* 34:2949-3003, 2013.
8. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H și colab.: O regulă de predicție clinică pentru diagnosticul bolii arterei coronare: validare, actualizare și extindere, *Eur Heart J* 32:1316-1330, 2011.
9. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, și colab.: ACCE/ASE/AHA/ASNC/HESA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare corespunzătoare multimodalității pentru detectarea și evaluarea riscului bolii cardiace ischemice stabile, *J Am Coll Cardiol* 63:380-4014.
10. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A și colab.: Declarație de consens de experți în ecocardiografie de stres: Asociația Europeană de Ecocardiografie, *Eur J Echocardiogr* 9:415-437, 2008.
11. Douglas PS, Kanderia B, Stainback RE, Weissman NE: ACCE/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 criterii de adevărate pentru ecocardiografia de stres: un raport al Colegiului American de Cardiologie Eouation Appropriateness Criteria Task Eorce, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană de Cardiologie, Colegiul American de Cardiologie de Urgență, Asociația Americană de Cardiologie, Colegiul American de Cardiologie Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară, aprobată de Societatea de Ritm Inimă și Societatea de Medicină Critical Care, *J Am Soc Echocardiogr* 51(11):1127-1147, 2008.
12. Pellikka PA, Nagueh SE, Elhendy AA, et al.: Recomandările Societății Americane de Ecocardiografie pentru performanța, interpretarea și aplicarea clinică a ecocardiografiei de stres, *J Am Soc Echocardiogr* 20(9):1021-1041, 2007.
13. Tweet MS, Arruda-Olson AM, Anavekar NS, Pellikka PA: Ecocardiografia de stres: ce este nou și cum se compară cu imagistica de perfuzie miocardică și alte modalități? *Curr Cardiol Rep* 17:43, 2015.
14. Eine NM, Pellikka PA, Scott CG, Gharacholou SM, McCully RB: Caracteristicile și rezultatele pacienților care ating un volum mare de muncă (> 10 echivalenți metabolici) în timpul ecocardiografiei exercițiului pe banda de alergare, *Mayo Clin Proc* 88:1408-1419, 2013.
15. Gilstrap LG, Bhatia RS, Weiner RB, Dudzinski D: Ecocardiografie de stres cu dobutamina: o revizuire și actualizare, *Rapoarte de cercetare în cardiologie clinică* 5:69-81, 2014.
16. Khattar RS: WikiEcho , ecocardiografie de stres cu dobutamina. http://www.wikiecho.org/wiki/Dobutamina_Stress_Echo.
17. Geleijnse ML, Krenning BJ, Nemes A și colab.: Incidența, patofiziologia și tratamentul complicațiilor în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamina-atropină, *Circulation* 121:1756-1767, 2010.
18. WikiEcho . Ecoul stresului cu dipiridamol. http://www.wikiecho.org/wiki/Dipyridamole_Stress_Echo
19. Cortigiani L, Rigo E, Gherardi S, și colab.: Coronary flow reserve during dipyridamol stress echocardiography predicts mortality *JACC Cardiovasc imaging* 5:1079-1085, 2012.

20. Gaibazzi N, Rigo F, Lorenzoni V și colab.: Predicția comparativă a evenimentelor cardiace prin mișcarea peretelui, mișcarea peretelui plus rezerva de flux coronarian sau analiza perfuziei miocardice: un studiu multicentric al ecocardiografiei de stres de contrast *JACC Cardiovasc Imaging* 6:1-12, 2013.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al.: Recomandări pentru cuantificarea camerei cardiace prin ecocardiografie la adulți. O actualizare de la Societatea Americană de Ecocardiografie și Asociația Europeană de Imagistica Cardiovasculară, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:233-271, 2015.
22. Shah BN, Zacharias K, Pabla JS, et al.: Impactul clinic al ecocardiografiei contemporane de stres în obezitatea morbidă pentru evaluarea bolii coronariene, *Heart* 102:370-375, 2016.
23. Shaw L, Vasey C, Sawada S și colab.: Impactul genului asupra stratificării riscului prin ecocardiografie de stres cu exerciții fizice și dobutamine: mortalitate pe termen lung la 4234 de femei și 6898 de bărbați, *Eur Heart J* 26:447-456, 2005.
24. Metz LD, Beattie M, Hom R și colab.: Valoarea prognostică a imagistică a perfuziei miocardice la efort normal și a ecocardiografiei la efort: o meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 49:227-237, 2007.
25. Din AM, Kane G, Bruce C și colab.: Caracteristicile și rezultatele pacienților cu ecocardiograme de stres anormale și boală coronariană ușoară din punct de vedere angiografic (<50% stenoze) sau artere coronare normale, *J Am Soc Echocardiogr* 23:207-214, 2010.
26. Marwick TH, Shaw L, Caz C, Vasey C, Thomas JD: Impactul clinic și economic al electrocardiografiei exercițiului și ecocardiografiei exercițiului în practica clinică, *Eur Heart J* 24:1153-1163, 2003.
27. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN și colab.: Impactul relativ clinic și economic al ecocardiografiei la efort vs. electrocardiografiei efortului, ca investigație de primă linie la pacienții fără boală coronariană cunoscută și angină nouă stabilă: un studiu prospectiv randomizat, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jew049>.
28. Jeetley P, Burden L, Stoykova B, Senior R: Impactul clinic și economic al ecocardiografiei de stres în comparație cu electrocardiografia de efort la pacienții cu sindrom coronarian acut suspectat, dar troponină negativă: un studiu prospectiv randomizat controlat, *Eur Heart J* 28:204-211, 2007.
29. Societatea Europeană de Cardiologie. Cutie de instrumente pentru ecocardiografie cu contrast. <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Practice-tools/EACVI-toolboxes/Contrast-Echo/Contrast-Echocardiografie-Cutie>.
30. Senior R, Becher H, Monaghan M și colab.: Ecocardiografie de contrast: recomandări bazate pe dovezi de către Asociația Europeană de Ecocardiografie, *Eur J Echocardiogr* 10:194-212, 2009.
31. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, și colab.: Orientări pentru ecograf cardiac în efectuarea ecocardiografiei de contrast: o actualizare concentrată de la Societatea Americană de Ecocardiografie, *J Am Soc Echocardiogr* 27:797-810, 2014.
32. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, et al.: Siguranța și eficacitatea agenților de contrast cu ultrasunete disponibili comercial pentru ecocardiografia de repaus și stres: o experiență multicentrică, *J Am Coll Cardiol* 53:32-38, 2009.
33. Kurt M, Shaikh KA, Peterson L și colab.: Impactul ecocardiografiei de contrast asupra evaluării funcției ventriculare și a managementului clinic într-o cohortă mare prospectivă, *J Am Coll Cardiol* 53:802-810, 2009.
34. Porter TR, Adolphson M, High RR și colab.: Detectarea rapidă a stenozei arterei coronare cu ecocardiografie de perfuzie miocardică în timp real în timpul stresului regadenoson, *Circ Cardiovasc Imaging* 4:628-635, 2011.
35. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, și colab.: Comparație a ecocardiografiei miocardice de contrast îmbunătățite cu hexafluorura de sulf (SonoVue) cu tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici pentru detectarea bolii coronariene semnificative: un studiu multicentric european mare, *J Am Coll Cardiol* 62:163, 3-201635.
36. Jeetley P, Burden L, Greaves K, Senior R: Valoarea prognostică a ecocardiografiei miocardice de contrast la pacienții care se prezintă la spital cu durere toracică acută și troponină negativă, *Am J Cardiol* 99:1369-1373, 2007.
37. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR și colab.: Valoarea prognostică a ecocardiografiei de perfuzie de contrast miocardic de stres dobutamina, *Circulation* 112:1444-1450, 2005.
38. Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, și colab.: Fezabilitatea și utilitatea clinică a ecocardiografiei de contrast miocardic în practica clinică: rezultate din încorporarea evaluării perfuziei miocardice în testarea clinică cu studiul ecocardiografiei de stres, *J Am Soc Echocardiogr* 27:520-5130, 520-5130.
39. Shah BN, Gonzalez-Gonzalez AM, Drakopoulou M și colab.: Valoarea prognostică incrementală a încorporării evaluării perfuziei miocardice în testarea clinică cu studiul ecocardiografic de stres, *J Am Soc Echocardiogr* 28:1358-1365, 2015.
40. Hoffman R, Barletta G, von Bardeleben S, și colab.: Analiza volumelor și funcției ventriculare stângi: o comparație multicentrică a imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă, cine ventriculografie și ecocardiografie bidimensională și tridimensională neamplificată și cu contrast, *J Am Soc Echocardiogr* 27:292-1401.
41. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM: Ecocardiografia tridimensională în timp real: o componentă integrală a examinării ecocardiografice la pacienții adulți? *Circulation* 119:314-329, 2009.
42. Lang RM, Badano LP, Tsang W și colab.: Recomandări EAE/ASE pentru achiziția și afișarea imaginilor folosind ecocardiografia tridimensională, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13:1-46, 2012.
43. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP și colab.: Tehnici ecocardiografice curente și în evoluție pentru evaluarea cantitativă a mecanicii cardiace: declarație de consens ASE/EAE privind metodologia și indicațiile aprobate de Societatea Japoneză de Ecocardiografie, *Eur J Echocardiogr* 12:167-205, 2011.
44. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovici C ZB, Marwick TH: Intervalele normale ale tulpinii ventriculare stângi: o meta-analiză, *J Am Soc Echocardiogr* 26:185-191, 2013.
45. Choi JO, Cho SW, Song YB și colab.: Tulpina longitudinală 2D în repaus prezintă prezența bolii coronariene principale și a trei vase stângi la pacienții fără anomalie regională de mișcare a peretelui, *Eur J Echocardiogr* 10:695-701, 2009.
46. Nucifora G, Schuijff JD, Delgado V și colab.: Valoarea incrementală a disfuncției sistolice ventriculare stângi subclinice pentru identificarea pacienților cu boală coronariană obstructivă, *Am Heart J* 159:148-157, 2010.
47. Ng ACT, Sitges M, Pham PN și colab.: Valoarea incrementală a imagistică bidimensională a tulpinii de urmărire a speckle la analiza mișcării peretelui pentru detectarea bolii coronariene la pacienții supuși ecocardiografiei de stres cu dobutamina, *Am Heart J* 158:836-844, 2009.
48. Hoit DB: Ecocardiografie de strain and strain rate in coronary artery disease, *Circ Cardiovasc Imaging* 4:179-190, 2011.
49. Migrino RQ, Zhu X, Pajewski N și colab.: Evaluarea viabilității miocardice segmentare folosind ecocardiografie regională 2-dimensională de tulpină, *J Am Soc Echocardiogr* 20:342-351, 2007.
50. Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C și colab.: Imagistica de deformare a miocardului bazată pe urmărirea ultrasonică a pixelilor pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă, *J Am Coll Cardiol* 51:1473-1481, 2008.
51. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S: Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 37:1196-1207, 2016.
52. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC și colab.: Recomandări EAE/ASE pentru evaluarea funcției diastolice ventriculare stângi prin ecocardiografie, *Eur J Echocardiogr* 10:165-193, 2009.
53. Grupul de cercetare de meta-analiză în ecocardiografie (MeRGE) Colaboratori AMI, Mpller JE, Whalley GA și colab.: Importanța prognostică independentă a unui model restrictiv de umplere a ventriculului stâng după infarctul miocardic. Meta-analiză pentru un pacient individual: Grupul de cercetare de meta-analiză în ecocardiografie infarctul miocardic acut, *Circulation* 117:2591-2598, 2008.
54. Shah BN, Khattar RS, Senior R: Miocardul hibernant: concepte actuale, dileme de diagnostic și provocări clinice în era post-STICH, *Eur Heart J* 34:1323-1336, 2013.
55. Bonow RO, Maurer G, Lee KL și colab.: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction, *N Engl J Med* 364:1617-1625, 2011.
56. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, și colab.: The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART), *Eur J Heart Fail* 13:227-233, 2011.
57. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al.: 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Grupul de lucru privind revascularizarea miocardică a Societății Europene de Cardiologie și a Asociației Europene pentru Chirurgie Cardiotoracică, *Eur Heart J* 35:2541-2619, 2014.
58. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, et al.: 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management, *Heart Rhythm* 9:1524-1576, 2012.
59. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, și colab.: Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial, *Circulation* 117:2608-2616, 2008.
60. Lafitte S, Reant P, Zaroui A și colab.: Validarea unei strategii multiparametrice ecocardiografice pentru a crește pacienții cu răspuns după resincronizare cardiacă: un studiu multicentric, *Eur Heart J* 30:2835-2837, 2009.
61. Pouleur AC, Knappe D, Shah AM și colab.: Relația dintre îmbunătățirea disincroniei ventriculare stângi și a funcției contractile și rezultatul clinic cu terapia de resincronizare cardiacă: studiul MADIT-CRT, *Eur Heart J* 32:1720-1729, 2011.
62. Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR și colab.: Către înțelegerea răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă: asincronia ventriculară stângă este doar unul dintre mecanismele multiple, *Eur Heart J* 30:940-949, 2009.
63. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P și colab.: Impactul terapiei de resincronizare cardiacă asupra severității insuficienței mitrale, *Europace* 13:829-838, 2011.
64. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ și colab.: Predictorii răspunsului la terapia de resincronizare cardiacă în procesul de implantare a defibrilatorului automat multicentric cu terapia de resincronizare cardiacă (MADIT-CRT), *Circulation* 124:1527-1536, 2011.
65. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, și colab.: Recomandări pentru evaluarea ecocardiografică a insuficienței valvulare native: un rezumat executiv de la Asociația Europeană de Imagistica Cardiovasculară, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14:611-644, 2013.
66. Pierard LA, Carabello BA: Insuficiența mitrală ischemică: fiziopatologie, rezultate și enigma tratamentului, *Eur Heart J* 31:2996-3005, 2010.
67. Lee AP, Lam Y, Yip GW și colab.: Rolul ecocardiografiei transesofagiene tridimensionale în timp real în ghidarea procedurilor intervenționale în cardiologie, *Heart* 96:1485-1493, 2010.
68. Sehmi JS, Dzung J, Davies SW, et al.: Pseudoanevrism ventricular stâng mare nevăzut: diagnostic rapid la pat prin ecocardiografie cu contrast, *Oxf Med Case Reports* 11:358-359, 2015.
69. Mansencal N, Revault-d'Allonnes L, Pelage JP, et al.: Utilitatea ecocardiografiei de contrast pentru evaluarea maselor intracardice, *Arch Cardiovasc Dis* 102:177-183, 2009.
70. Bhattacharyya S, Khattar RS, Gujral DM, Senior R: Tumorile cardiace: rolul imagisticii cardiovasculare, *Expert Rev Cardiovasc Ther* 12:37-43, 2014.



FUNDAMENTELE IMAGINII RADIONUCLIDE, 147

Protocoale pentru perfuzia miocardică și
Viability Imaging, 147

EVALUARE CUPRINȚĂ A BOLII

CORONARIANE, 149 Detectarea stenozei
arterei coronare,

149

Cuantificarea ischemiei miocardice,
1 50

Cuantificarea fluxului sanguin miocardic
și a rezervei de flux coronarian, 150

Evaluarea viabilității miocardice,
152

Funcția neuronală miocardică, 152

Cuantificarea ventricularului stâng
Funcție și volume, 152

APLICAȚII CENTRATE PE PACIENT

A Imagisticii RADIONUCLIDE ÎN BOALA

CORONARIANĂ, 152 Adecvarea MPI
pentru diagnostic

de CAD angiografică, 153

Precizia radionuclidului MPI pentru
identificarea CAD angiografică, 155

Prejuderățile de trimitere și estimarea
acurateței MPI, 156

Risc clinic după o normalitate

Radionuclidul MPI, 156

Risc clinic după anormal

Radionuclidul MPI, 159

MANAGEMENT OF CAD, 161 Influența
rezultatelor testelor MPI asupra

Managementul pacientului, 162

ISCHEMIA MIOCARDICĂ ȘI IMAGINIȚIA
VIABILITĂȚII PENTRU A GHIDA

REVASCULARIZAREA LA PACIENȚI
CU DISFUNCȚIE ISCHEMICĂ VS, 163

Estimarea probabilității, riscului și

beneficiului potențial post-MPI cu
revascularizare, 165

COST-EFICACITATEA IMAGISTIILOR
RADIONUCLIDE ÎN MANAGEMENTUL
CARDIACULUI ISCHEMIC STABIL, 165

GESTIONAREA EXPUNERII LA RADIAȚII
DIN IMAGINIREA RADIONUCLIDELOR,
169

OPORTUNITĂȚI PENTRU IMAGINI
MOLECULARE ȚINTATE, 170 de aplicații
potențiale ale neuronului

Imagistica la pacienții cu disfuncție
VS, 170

Imagistica aterosclerozei, 171

REZUMAT, 171

REFERINȚE, 171

FUNDAMENTELE IMAGINII RADIONUCLIDE

Tehnicile imagistice cu radionuclizi sunt utilizate pe scară largă în evaluarea pacienților cu boală coronariană (CAD) cunoscută sau suspectată. Principiul de bază care stă la baza acestei abordări este utilizarea agenților radiomarcați sau a produselor radiofarmaceutice care sunt injectate intravenos și intră în celule viabile (de exemplu, miocite, neuroni autonomi) sau se leagă de receptorii celulari sau alte ținte. Aceste tehnici folosesc medicamente radiomarcate sau produse radiofarmaceutice, care sunt injectate intravenos și prinse în țesutul miocardic sau în alte tipuri de celule. Această radioactivitate din inimă se descompune prin emiterea de raze gamma. Interacțiunea dintre aceste raze gamma și detectoarele din scanere specializate - tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET) - creează un eveniment de scintilație sau o ieșire de lumină, care poate fi captată de un echipament de înregistrare digitală pentru a forma o imagine a inimii. La fel ca tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), imaginile cu radionuclizi generează, de asemenea, vederi tomografice (tridimensionale) ale inimii. Scanerul PET și SPECT contemporane sunt frecvent combinate cu un scanner CT (așa-numitele PET/CT hibride și SPECT/CT). CT este utilizat în primul rând pentru a ghida poziționarea pacientului în câmpul vizual și pentru corectarea neomogenităților în distribuția radiotrasorului datorată atenuării de către țesuturile moi (așa-numita corecție a atenuării). Cu toate acestea, scannerul CT este utilizat frecvent pentru a obține date de diagnostic, inclusiv scorul de calciu al arterei coronare și, ocazional, angiografia CT coronariană.

Protocoale pentru perfuzia miocardică și imagistica de viabilitate

Protocoalele imagistice sunt adaptate pacientului individual pe baza întrebărilor clinice, riscul pacientului, capacitatea de a exercita și indicele de masă corporală, printre alți factori. Imaginile de repaus și stres declanșate de electrocardiogramă (ECG) sunt obținute după injectarea intravenoasă a radiofarmaceuticului și utilizate pentru a defini amploarea și severitatea ischemiei și cicatricii miocardice, precum și a funcției și remodelării cardiace regionale și globale.

Selectarea unui protocol de stres

Alegerea exercițiului față de stresul farmacologic are linii directe bine definite, în funcție de starea pacientului, întrebarea clinică și considerentele de siguranță. ¹ Stresul de exercițiu este întotdeauna preferat față de stresul farmacologic la pacienții care se pot antrena în mod adecvat datorită multitudinii de informații suplimentare oferite - capacitatea de exercițiu, - răspunsul hemodinamic (ritmul cardiac maxim, recuperarea și rezerva ritmului cardiac, tensiunea arterială maximă), simptomele induse de stres, aritmiile induse de efort și răspunsul segmentului ST. Această abordare permite cuplarea răspunsului clinic și a rezultatelor perfuziei miocardice la stres.

La pacienții care nu pot face mișcare adecvat, se utilizează stresul farmacologic cu vasodilatatoare (adenozină, dipiridamol sau regadenoson) sau stimularea cronotropă/inotropă directă cu dobutamina (Tabelul 12.1). Stresul farmacologic este de asemenea preferat la pacienții cu bloc de ramură stângă (BBB) sau cu ritm ventricular stimulat, deoarece reduce frecvența - testelor fals pozitive legate de disincronia mecanică. La pacienții cu contraindicații la stresul vasodilatator (de exemplu, astm, bloc AV etc.), dobutamina este o alternativă sigură. În cele din urmă, stresul vasodilatator este utilizat în mod obișnuit ca adjuvant la exercițiu la pacienții care nu pot realiza un test de efort maxim.

TABLE 12.1 Pharmacologic Stress Agents in Nuclear Cardiology

	DIPYRIDAMOLE	ADENOSINE	REGADENOSON	DOBUTAMINE
Effect on coronary blood flow	X 3-4	X 3-5	X 2-3	X 2
Dose	0.56 mg/kg	140 u/kg per min	0.4 mg	Initial 3 minutes infusion of 5-10 gg/kg per min, incremental increases (2-3 minute intervals) to 20, 30, and 40 gg/kg per min. Atropine can be used to increase heart rate if target not achieved
Duration of action/half-life	30-45 minutes	< 10-15 seconds	Three phases: 1. Initial phase (maximal physiologic effect) 2-4 minutes 2. Intermediate phase (loss of pharmacologic effect) ~30 minutes 3. Final phase (decline in plasma concentration) ~2 hours	~2 minutes
Duration of infusion	4 minutes	4-6-minute infusion	~10 second	Depends on hemodynamic response
Maximal hyperemia	3-4 minutes after infusion	84 seconds (average)	1-4 minutes after injection	Peak infusion
Timing of radionuclide injection	3-5 minutes after infusion	At 3 minutes for a 6-minute infusion, at 2 minutes for a 4-minute infusion	~40 seconds after bolus injection	Goal of > 85% age-predicted maximum heart rate
Reversal of effect	Aminophylline; used commonly	Aminophylline; used rarely	Aminophylline; used occasionally	β -blocker (preferably esmolol), used uncommonly

TABLE 12.2 Properties of Available SPECT Radiopharmaceuticals

	²⁰¹ THALLIUM	^{99m} TECHNETIUM SESTAMIBI	^{99m} TECHNETIUM TETROFOSMIN
Source	Cyclotron	Generator	Generator
Physical half-life	73 hours	6 hours	6 hours
Clinical application	MPI and viability	MPI	MPI
Redistribution	Yes	No	No
Whole-body effective dose	~27 mSv per rest/stress study	~10 mSv per rest/stress study	~9 mSv per rest/stress study
Length of complete study (rest/stress imaging)	~4 hours	~2-3 hours	~2-3 hours

Protocoale imagistice

Au fost dezvoltate, validate și testate un număr de protocoale diferite pentru precizie. Protocoalele de imagistică trebuie să fie adaptate pacienților individuali în funcție de întrebarea clinică, radiotrasorul utilizat și constrângerile de timp. Pentru imagistica de perfuzie miocardică SPECT (MPI) (Tabelul 12.2), trasoarele marcate cu tehneciu ^{99m} (etichetate cu ^{99m}Tc) sunt agenții imagisticii cei mai des utilizați, deoarece sunt asociați cu cea mai bună calitate a imaginii și cu cea mai mică doză de radiație pentru pacient. După injectarea intravenoasă, captarea miocardică a trasoarelor marcate cu ^{99m}Tc este rapidă (1-2 minute). După absorbție, acești trasori devin prinși intracelular în mitocondria și prezintă modificări minime în timp. Deși utilizate în mod obișnuit în trecut pentru imagistica de perfuzie, protocoalele ²⁰¹cu taliiu sunt acum rar utilizate deoarece sunt asociate cu o doză mai mare de radiații pentru pacient.

PET MPI este o alternativă la SPECT și este asociată cu o acuratețe diagnostică îmbunătățită și cu o doză mai mică de radiații la pacienți, datorită faptului că radiotrasorii sunt de obicei de scurtă durată (Tabelul 12.3). Timpul fizic de înjumătățire ultrascort al unor radiofarmaceutice PET în uz clinic (de exemplu, ⁸²rubidium) este motivul principal pentru care imagistica PET este în general combinată cu stresul

farmacologic, spre deosebire de exercițiu, deoarece stresul farmacologic permite imagistica mai rapidă a acestor produse radiofarmaceutice care se descompun rapid. Cu toate acestea, exercițiul este posibil pentru radiotrasori cu viață relativ mai lungă (de exemplu, ¹³N-amoniac). Pentru imagistica de perfuzie miocardică, ⁸²rubidium nu necesită un ciclotron medical la fața locului (este disponibil dintr-un generator de ⁸²stronțiu/⁸²rubidiu) și, prin urmare, este cel mai frecvent utilizat radiofarmaceutic. ¹³N-amoniacul are caracteristici de curgere mai bune (extracție miocardică mai mare) și proprietăți imagistice decât ⁸²rubidium, dar necesită acces la un ciclotron medical în imediata apropiere a scannerului PET. În comparație cu SPECT, PET a îmbunătățit rezoluția spațială și de contrast și oferă măsuri absolute ale perfuziei miocardice (în ml/min per g de țesut), oferind astfel o măsură cantitativă a rezervei de flux coronarian regional și global, care este unică.² Măsurile cantitative ale fluxului sanguin miocardic și ale rezervei de flux ajută la îmbunătățirea acurateței diagnosticului și a stratificării riscului.²

Pentru evaluarea viabilității miocardice la pacienții cu disfuncție severă a ventriculului stâng (LV), imagistica de perfuzie miocardică (cu SPECT sau PET) este de obicei combinată cu imagistica metabolică (adică, ¹⁸F-

fluorodeoxiglucoză [FDG] PET). În spitalele care nu au acces la scanarea PET, imagistica SPECT cu ²⁰¹Tl este o alternativă utilă.¹

TABLE 12.3 Properties of Commonly Used PET Radiopharmaceuticals

	¹³ N-AMMONIA	⁸² RUBIDIUM	¹⁸ F-FLUORODEOXYGLUCOSE	¹⁵ O-WATER ^{*^^^M}
Source	Cyclotron	Generator	Cyclotron	Cyclotron
Physical half-life	9.96 minutes	76 seconds	110 minutes	2.1 minutes
Clinical application	MPI	MPI	Myocardial viability	MPI
Exercise stress	Yes	No	NA	No
Myocardial blood flow measurement (mL/min per g)	Yes	Yes	NA	Yes
Whole-body effective dose	~2.96 mSv per rest/stress study	~3.72 mSv per rest/stress study	~7 mSv per study	~2.75 mSv per rest/stress study
Length of complete study (rest/stress imaging)	~70 minutes	~25 minutes	~2 hours	~25 minutes

*¹⁵O-water is not FDA approved for clinical use and is only used in research studies.

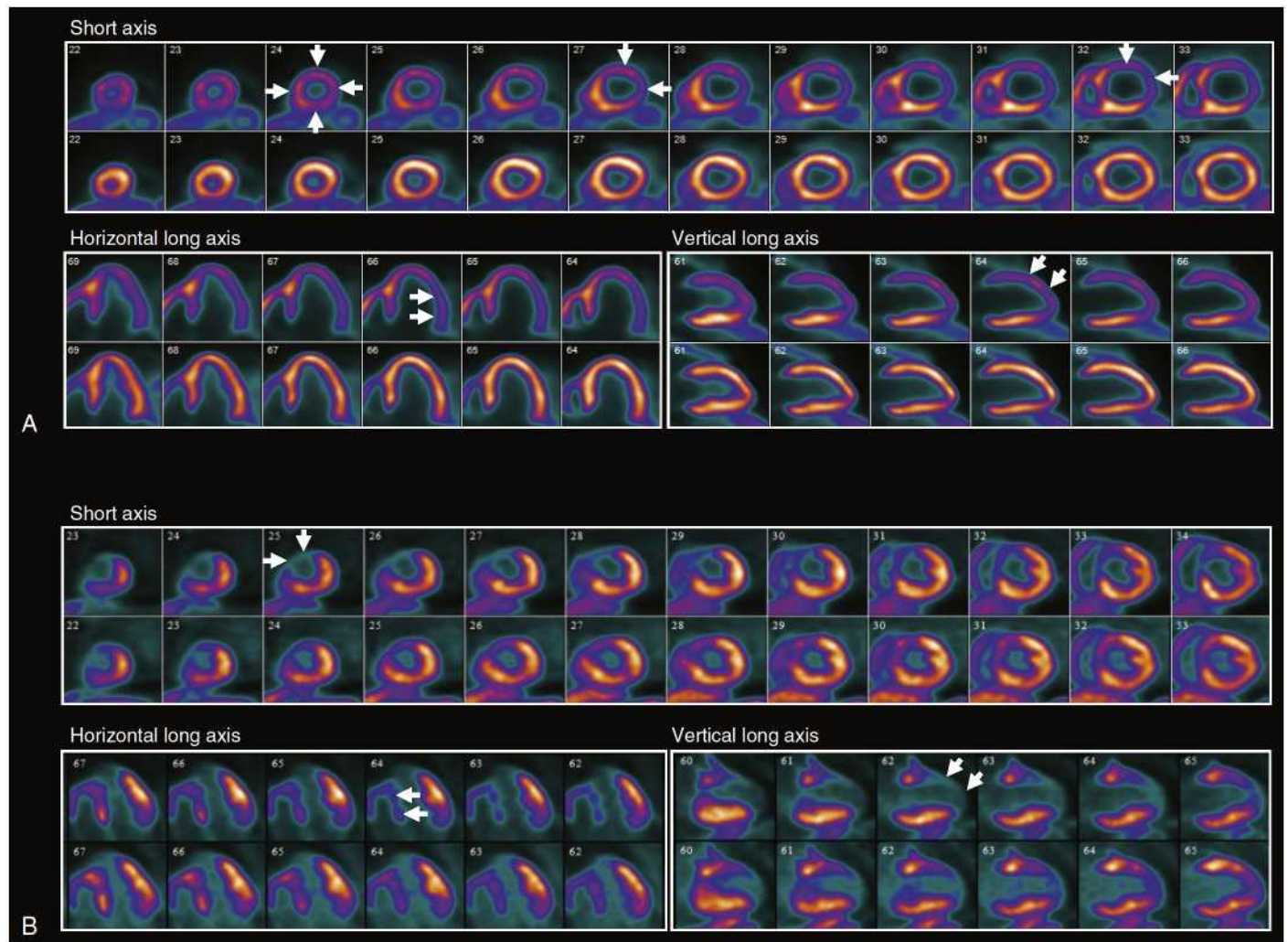


FIG. 12.1 Examples of reversible (A) and fixed (B) defects. In (A), moderate- to severe-intensity reversible defects involving the basal and mid-anterior and lateral walls extending to the distal and apical ventricle are present. In (B), there is a severe-intensity fixed defect involving the anteroseptal and anterior wall at the basal, mid, and distal LV extending to the apex with no clinically meaningful reversibility.

EVALUARE CUPRINȚĂ A BOLII CORONARIANE

Detectarea stenozei arterei coronare

Principiul de bază al radionuclidului MPI pentru detectarea CAD se bazează pe capacitatea unui radiotrasor de a identifica un deficit de perfuzie regională tranzitorie într-o regiune miocardică sub îngrijită de o arteră coronară cu o stenoză limitatoare de flux. Un defect reversibil de perfuzie miocardică indică ischemie (Fig. 12.1A), în timp ce un defect de perfuzie fix reflectă, în

general, miocardul cicatrizat de la un infarct anterior (Fig. 12.1B). În general, defectele de perfuzie miocardică în timpul stresului se dezvoltă în aval de stenoza epicardică cu îngustare luminală de 50% până la 70% sau mai mare și devin progresiv mai severe odată cu creșterea gradului de stenoză. Este de remarcat faptul că stenoza coronariană de severitate intermediară (de exemplu, 50-90%) este asociată cu o variabilitate semnificativă în

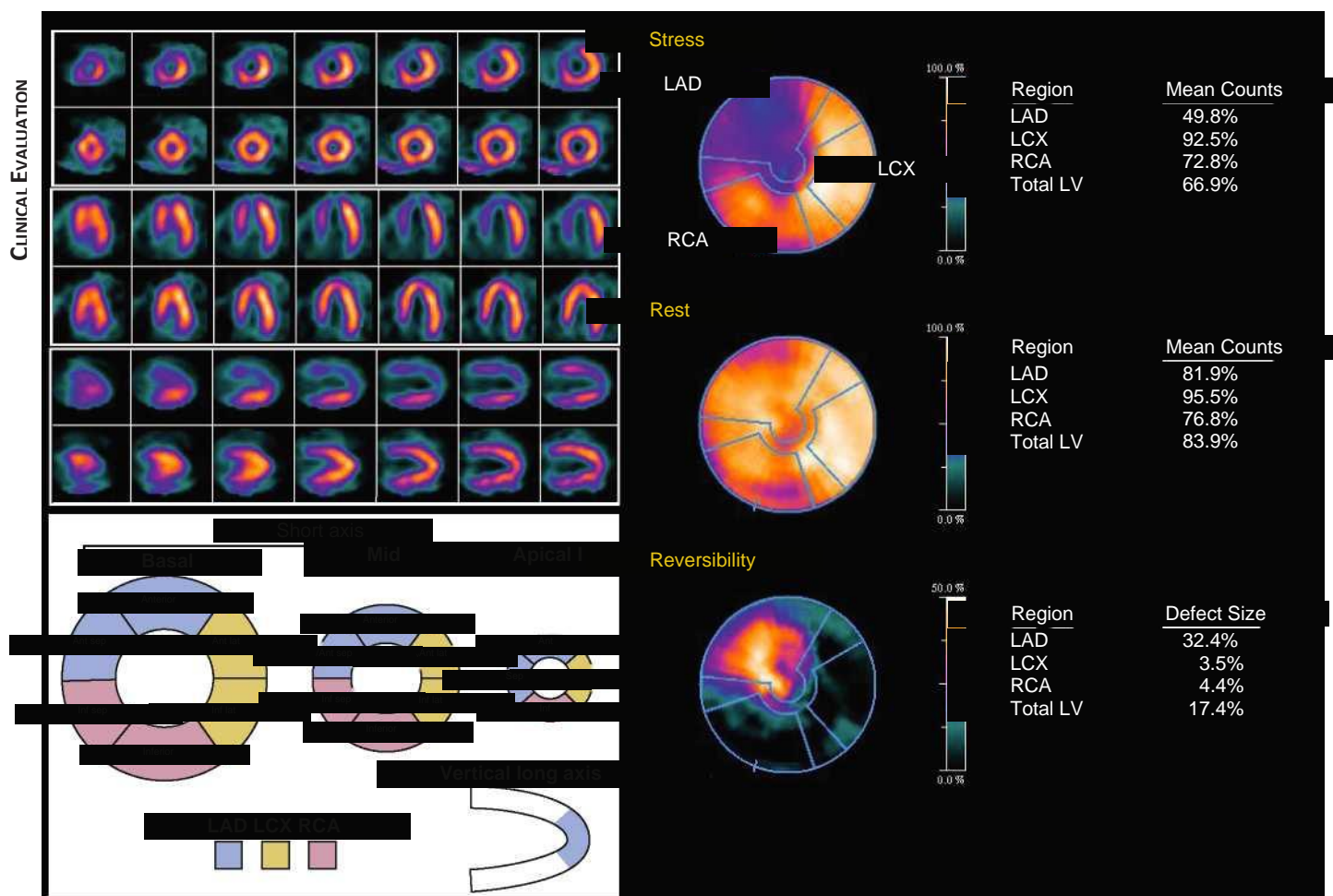


FIG. 12.2 Segmental scoring system used for interpretation and reporting of MPI. The perfusion images on the upper left reveal a severe-intensity reversible defect involving the basal, mid-, and distal anteroseptal region extending to the apex. The polar plot bullseye images on the upper right capture this defect as well. LAD, Left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; LV, left ventricle; RCA, right coronary artery.

fluxul sanguin coronarian maxim rezultat, care la rândul său afectează prezența și/sau severitatea defectelor regionale de perfuzie. Pentru orice grad de stenoză luminală intermediară, variabilitatea fiziologică observată este multifactorială³ și include (1) factori geometrici ai leziunilor coronariene care nu sunt luați în considerare printr-o simplă măsură a diametrului luminal minim sau a stenozei procentuale, inclusiv forma, excentricitatea și lungimea, precum și unghiurile de intrare și ieșire, toate fiind cunoscute pentru modularea rezistenței coronare; (2) dezvoltarea fluxului sanguin colateral; și (3) prezența aterosclerozei coronariene difuze și a disfuncției microvasculare (combinație de disfuncție a celulelor endoteliale și musculare netede în vasele rezistive și rarefacție microvasculară), toate constatările consistente în studiile de autopsie și ultrasunete intravasculare ale pacienților cu CAD. Toți acești factori explică dezacordurile frecvente între CAD definită angiografic și severitatea fiziologică asociată acesteia.

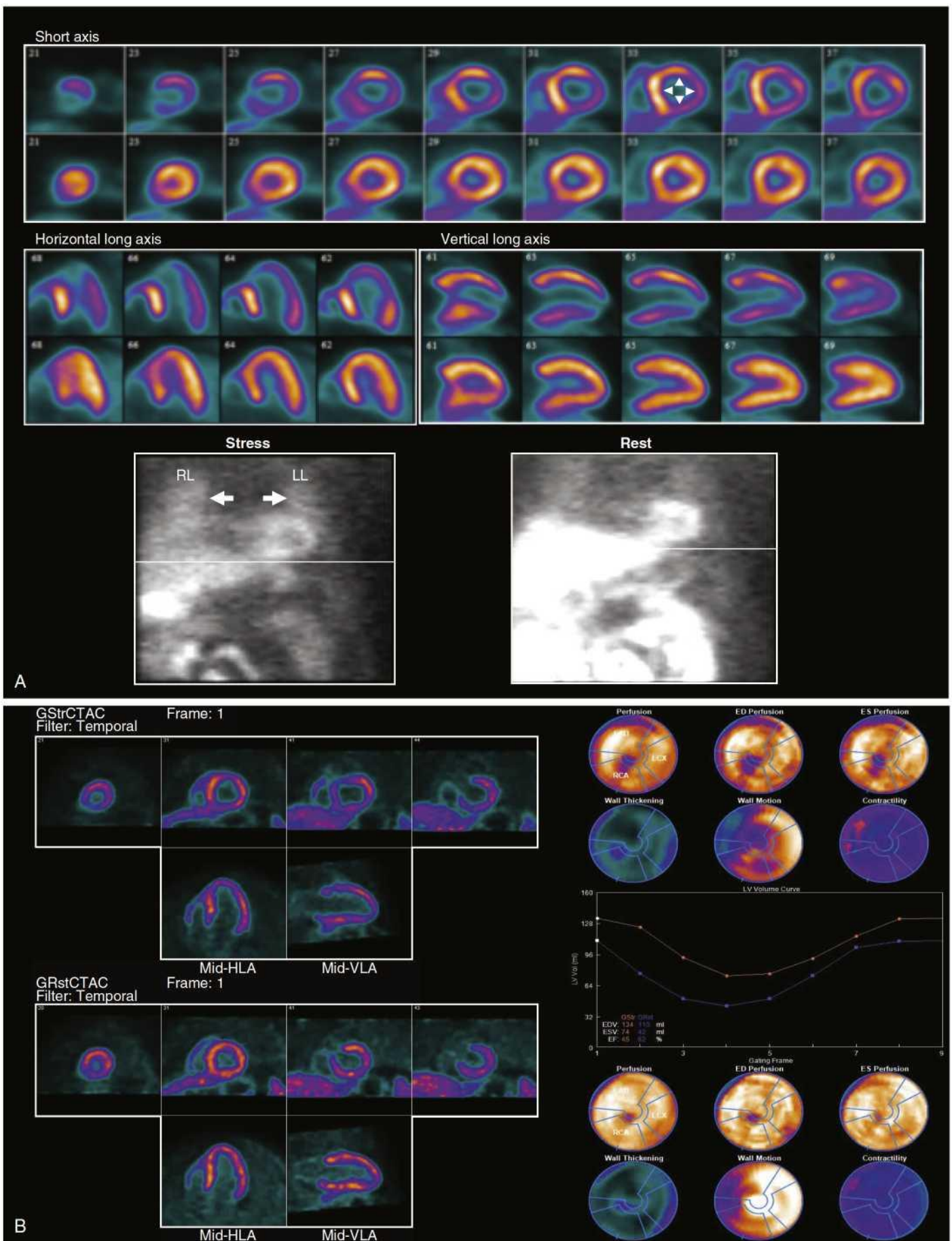
Cuantificarea ischemiei miocardice

Perfuzia miocardică regională este de obicei evaluată prin analiza vizuală semi-cantitativă a imaginilor de repaus și de stres.⁴ Scorurile segmentare sunt apoi însumate în scoruri globale care reflectă sarcina totală de ischemie și cicatrice în ventriculul stâng (Fig. 12.2). Analiza cantitativă obiectivă a imaginii este un instrument util pentru o estimare mai precisă și reproductibilă a mărimii și severității totale a defectului și este, în general, utilizată în combinație cu analiza vizuală semi-

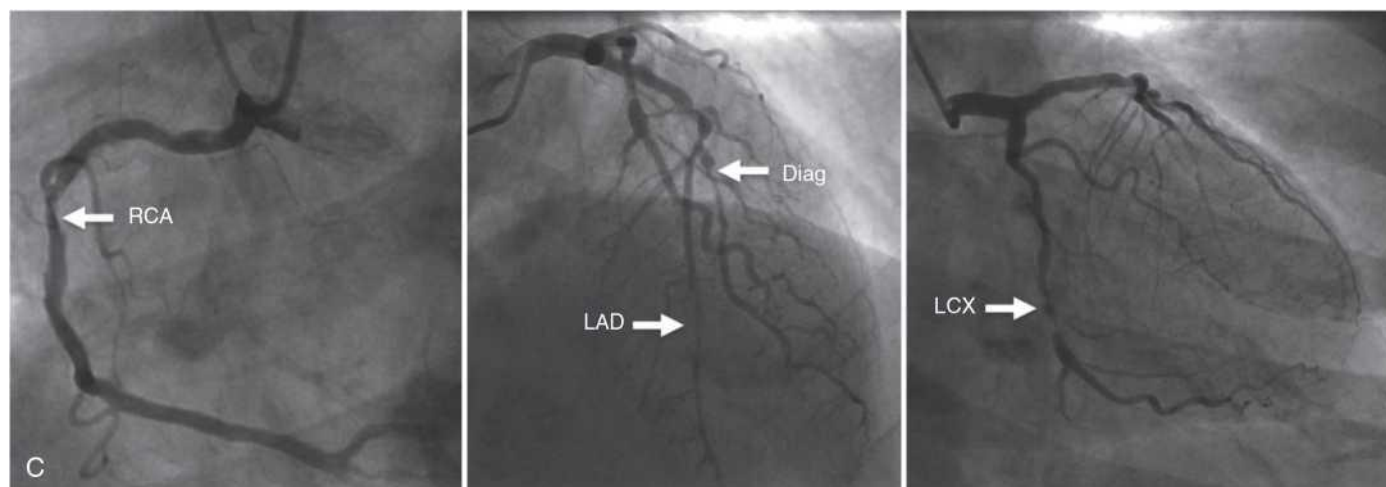
cantitativă. Scorurile semicantitative (vizuale) și cantitative ale ischemiei și cicatricii sunt liniar legate de riscul de evenimente cardiovasculare adverse (CV) și sunt utile în ghidarea managementului pacientului, în special în necesitatea revascularizării, și pentru evaluarea răspunsului la terapia medicală. Prezența dilatației tranzitorii VS în timpul imagistică de stres (așa-numita dilatație ischemică tranzitorie sau TID) este un marker auxiliar de risc care reflectă ischemie subendocardică extinsă și însoțește adesea studiile MPI cu radionuclizi cu anomalii de perfuzie extinse și severe (Fig. 12.3A). Este adesea o constatare importantă, în special atunci când apare la pacienții fără anomalii de perfuzie sau doar cu ușoare anomalii de perfuzie, sugerând prezența unei ischemii subendocardiale echilibrată mai extinsă. Prezența acestei anomalii s-a dovedit adesea a fi un prevestitor al riscului crescut.⁵⁻⁷ În mod similar, prezența retenției tranzitorii de radiotracer pulmonar și captarea ventriculului drept în timpul stresului împreună cu o scădere a fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) post-stres (un semn de asomare post-ischemică) sunt, de asemenea, markeri ai ischemiei VS multivasale (Fig. 12.3B și C; Video 12.1).

Cuantificarea fluxului sanguin miocardic și a rezervei de flux coronarian

Fluxul sanguin miocardic (în ml/min per g de miocard) și rezerva de flux coronarian (CFR; definit ca raportul dintre vârful



SMOCHIN. 12.3 Exemplu de caracteristici cu risc ridicat de imagistică de perfuzie miocardică (MPI) (defecte multivasale, dilatație ischemică tranzitorie [TID], captarea pulmonară, scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng [LVEF] după stres). **(A)** Imaginile dezvăluie un defect de intensitate moderată până la severă care implică pereții laterali și inferiori medii până la distali care se extind până la apex și septul distal. În plus, imaginile de proiecție (*mai jos*) dezvăluie absorbția pulmonară a traseului pe vederile de stres (*stânga*) care nu sunt prezente în vederea de repaus (*dreapta*). **(B)** Scăderea FEVS este afișată între imaginile din porțiunile superioare și inferioare ale figurii asociate cu aceste anomalii. Vezi Videoclipul corespunzător 12.1.



SMOCHIN. 12.3, continuare (C) Corelația de cateterizare a imaginilor (leziuni în artera descendentă anterioară stângă distală (LAD), o arteră diagonală (Diag), circumflexa stângă (LCX) și artera coronară dreaptă (RCA) (săgeți).

stresul și fluxul sanguin miocardic în repaus) sunt parametri fiziologici importanți care pot fi măsurați prin postprocesarea de rutină a imaginilor PET de perfuzie miocardică.² Aceste măsurători absolute ale perfuziei tisulare sunt precise și reproductibile. Fiziopatologic, estimările CFR oferă o măsură a efectelor integrate ale stenozelor coronariene epicardice, aterosclerozei difuze și remodelării vaselor și disfuncției microvasculare asupra perfuziei miocardice și, ca atare, valoarea obținută este o măsură mai sensibilă a ischemiei miocardice. În contextul unei cereri crescute de oxigen, un CFR redus poate deranja relația cerere-ofertă și poate duce la ischemie miocardică, disfuncție subclinică a VS (diastolice și sistolice), simptome și deces. După cum se discută în continuare, aceste măsurători ale CFR au un diagnostic important⁸⁻¹² iar prognostic¹³⁻¹⁹ implicații în evaluare și management²⁹ a pacienților cu CAD cunoscută sau suspectată (Fig. 12.4).

Evaluarea viabilității miocardice

Perfuzia miocardică și imagistica metabolică sunt utilizate în mod obișnuit pentru a evalua pacientul cu disfuncție ischemică VS, mai ales atunci când se ia în considerare problema revascularizării. Imagistica cu radionuclizi oferă informații cantitative importante, inclusiv (1) dimensiunea infarctului miocardic; (2) gradul de asomare și hibernare a miocardului; (3) magnitudinea ischemiei miocardice inductibile; și (4) funcția și volumele VS (vezi Fig. 12.3 și Fig. 12.5).

Atât agenții ²⁰¹Tl, cât și, în special, ^{99m}Tc oferă măsurători precise și reproductibile ale mărimei infarctului miocardic regional și global. Utilizarea imagistică metabolică cu PET a fost validată pe scară largă și este utilizată în mod obișnuit pentru evaluarea viabilității miocardice.^{30 31 32 33} FDG este utilizat pentru a evalua utilizarea regională a glucozei miocardice (un indice al viabilității tisulare) și este comparat cu imaginile de perfuzie pentru a defini anomaliile metabolice asociate cu infarctul și hibernarea.^{20,21} Perfuzia redusă și absorbția crescută de FDG în

repauș (așa-numita nepotrivire perfuzie-FDG) identifică zonele de miocard viabil, dar hibernant, în timp ce regiunile care prezintă atât perfuzie redusă, cât și absorbție FDG în repauș (așa-numita potrivire perfuzie-FDG) sunt consistente cu cicatricea miocardică (Fig. 12.6). Aceste modele metabolice au implicații importante pentru selectarea pacienților pentru revascularizare.

Funcția neuronală miocardică

Utilizarea sondelor imagistice concepute pentru a evalua obiectivele presinaptice și postsinaptice ale sistemului nervos autonom cardiac permite cuantificarea funcției autonome și oferă perspective asupra patofiziologiei unei varietăți de tulburări cardio-vasculare, inclusiv CAD. De exemplu, datele sugerează că imagistica cantitativă a sistemului nervos simpatic cardiac poate ajuta la identificarea pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică cu risc de moarte subită cardiacă.^{34,35} În modelele experimentale de infarct miocardic (IM), prezența denervației simpatice funcționale în zonele de miocard viabil identifică locurile cu risc mai mare de inductibilitate a tahicardiei ventriculare.³⁶ Există date din studiile clinice în curs de dezvoltare care sugerează că această abordare poate oferi o metodă utilă pentru identificarea pacienților cu cel mai mare risc de moarte subită cardiacă.^{22,23}

Cuantificarea funcției și a volumelor ventriculare stângi

Achiziția de imagini de perfuzie miocardică dependentă de ECG permite cuantificarea funcției sistolice regionale și globale și a volumelor VS. Imaginile bazate pe ECG sunt de obicei colectate în repauș și post-stres (SPECT) sau în repauș și în timpul stresului (PET). Măsurătorile LVEF în repauș sunt utile pentru a defini riscul pacientului după IM. O scădere a FEVS după sau în timpul testării de stres poate fi utilă pentru a identifica pacienții

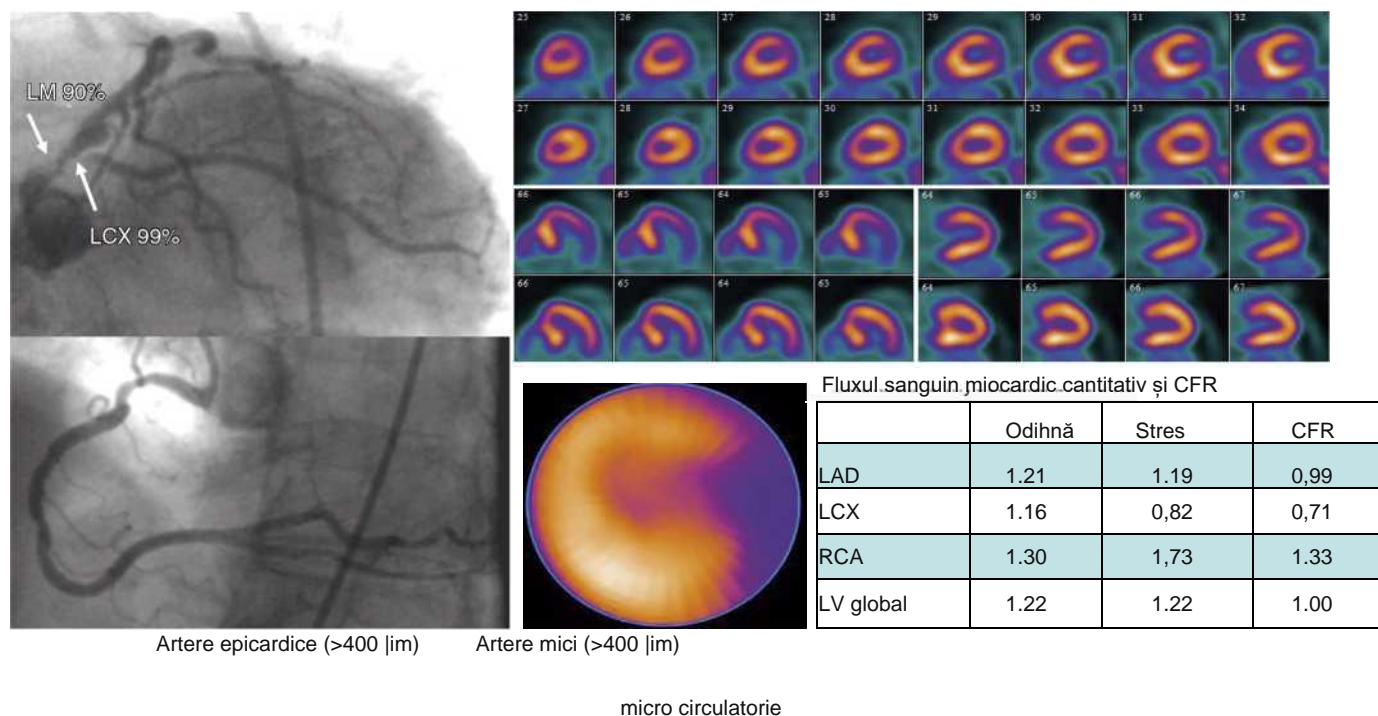
Pentru a înțelege eficacitatea și aplicarea radionuclidului MPI, este important să aveți mai întâi o construcție care să-și capteze contra fundamente conceptuale. Utilizarea testelor neinvazive poate să fie definită în contextul care este întrebarea de bază care trebuie abordată de test. În general, aceasta poate fi fie definirea dacă este prezentă CAD obstructivă (punct final bazat pe anatomie) sau care este riscul în aval al pacientului de evenimente adverse (obiectiv bazat pe risc). Selecția de pacienți pentru testare, valorile și obiectivele potențiale pentru evaluarea eficacității, iar strategiile de tratament post-test sunt



cu risc ridicat cu CAD multivasale³⁷ (vezi Fig. 12.3B).

APLICAȚII CENTRATE PE PACIENT ALE IMAGINILOR RADIONUCLIDE ÎN BOALA CORONARIANĂ

determinat de care dintre acestea sunt alese.



SMOCHIN. 12.4 Exemplu de defect de un singur vas pe PET MPI cu rezervă anormală difuză de flux coronarian (CFR) și boală principală stângă (LM). Imaginile de perfuzie (*dreapta sus*) dezvăluie un defect reversibil de intensitate severă care implică peretele lateral la nivelul VS bazal, mijlociu și distal. Datele CFR (Tabel) relevă limitări ale rezervei de flux atât în teritoriile circumflexe stângi (LCX) cât și în teritoriile arterei descendente anterioare stângi (LAD), aceasta din urmă neevidentă în imaginile PET MPI. *Inserat mai jos*: Conceptul de rezervă de flux coronarian. MBF, fluxul sanguin miocardic. (Adaptat după Naya et al. 11)

Adecvarea MPI pentru diagnosticarea CAD angiografică

Din punct de vedere istoric, selecția pacienților pentru testare a fost informată prin determinarea probabilității pacientului înainte de testare de CAD. Această estimare se poate baza pe o varietate de nomograme și modele. Din motive de simplitate, mai degrabă decât să ia în considerare integralitatea informațiilor demografice, clinice și istorice disponibile, estimările probabilității pretestare a CAD se bazează pe o simplificare a abordării Diamond și Forrester care încorporează trei elemente de date: vârsta pacientului, sexul și simptomele. Pe baza acestor trei elemente, pacienții sunt clasificați ca având probabilitate scăzută (< 10%), intermediară (10-90%) și mare (> 90%) de apariție a bolii coronariene. Estimări mai precise ale probabilității pretestare bazate pe abordări mai robuste ar spori probabil valoarea acestei evaluări și sunt disponibili o serie de alți algoritmi validați, deși derivați și validați în studii mai vechi. 26

Având în vedere această estimare, o abordare bayesiană, așa cum a fost prezentată pentru prima dată de Diamond, este utilizată în mod obișnuit pentru a identifica potențialul câștig în informațiile de diagnostic din testare. Acest proces ia în considerare probabilitatea de CAD înainte de testare a pacientului, acuratețea diagnostică a testului (definită de sensibilitate și specificitate) și rezultatul testării pentru a produce o probabilitate post-test de CAD. Deși cea mai mare certitudine în ceea ce privește probabilitatea post-test de CAD apare la extremele spectrului (de exemplu, un test negativ într-o probabilitate scăzută pretest de CAD sau un test pozitiv la un pacient cu probabilitate mare pretest de CAD), cel mai mare

câștig de informații (magnitudinea diferenței dintre probabilitatea pretest și post-test de CAD) are loc la intermedierea CAD pretest. De exemplu, un pacient cu o probabilitate pre-test de 50% (intermediară) care este supus unui test cu o sensibilitate și specificitate de 90% va avea o probabilitate post-test de 90% (mare) după un rezultat anormal al testului, dar o probabilitate de 10% (scăzută) după un rezultat normal al testului. Astfel, pacienții cu o probabilitate scăzută de CAD înainte de testare nu ar trebui să fie supuși testării MPI cu radionuclizi, deoarece un test pozitiv le va crește probabilitatea la intermediară și este mai probabil să fie un rezultat fals pozitiv decât un rezultat adevărat pozitiv. În mod similar, există un câștig neclar în informațiile de diagnostic din testarea unei probabilități ridicate înainte de testare a pacientului cu CAD. Cu toate acestea, MPI cu radionuclizi la pacienții cu probabilitate mare este uneori efectuat pentru a oferi stratificarea riscului și/sau identificarea vasului vinovat pentru a ghida revascularizarea. Prin urmare, pentru identificarea obiectivelor anatomice, radionuclidul MPI ar trebui să fie limitat la acei pacienți cu probabilitate intermediară pretest de CAD (pe baza datelor demografice, clinice, istorice și ale testelor de toleranță la efort [ETT]).

A existat o schimbare la criteriile de utilizare adecvate (ASC) pentru a defini selecția optimă a pacientului pentru testarea neinvazivă. Recomandările din ASC multimodalitate din 2013 pentru detectarea și evaluarea riscului bolii cardiace ischemice stabile indică faptul că, la pacienții simptomatici cu probabilitate intermediară sau mare pretest de apariție a bolii coronariene, indiferent de ECG de repaus și capacitatea de efort, este adecvat să se utilizeze MPI radionuclid (Fig. 12.7). În plus, radionuclidul MPI este adecvat și la pacienții simptomatici cu

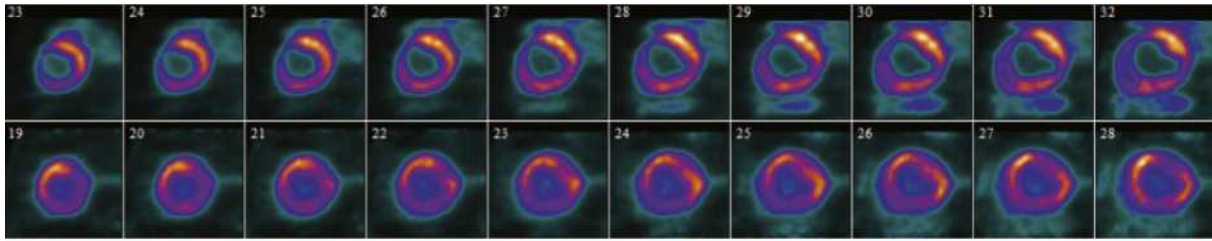


ininterpretare

Axa scurtă

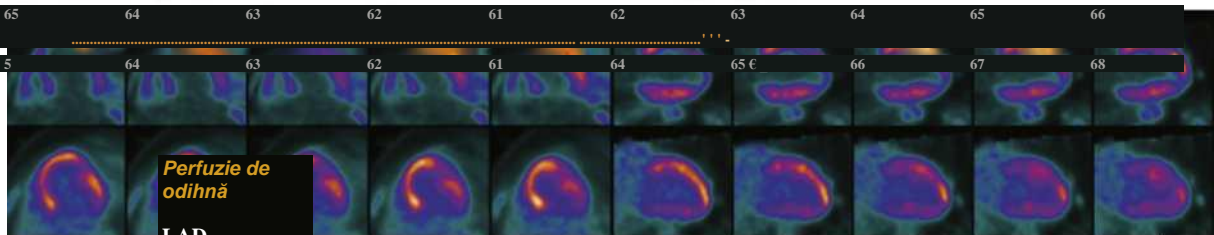
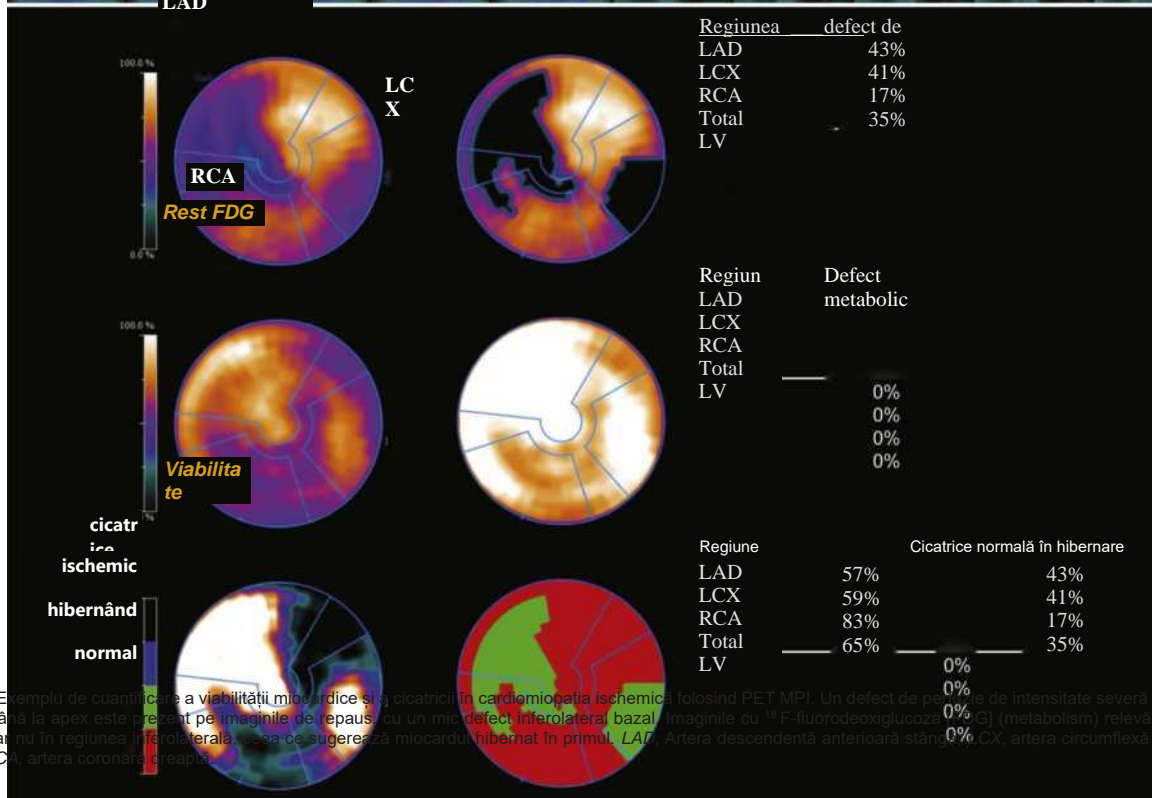
Perfuzie

Metabolism



Axa lungă orizontală

Axa lungă verticală

Perfuzie
MetabolismPerfuzie de
odihnă
LAD

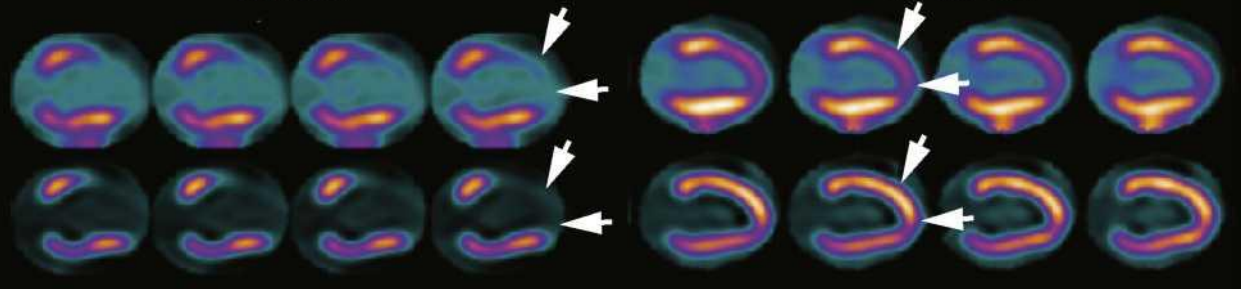
SMOCHIN. 12.5 Exemplu de cuantificare a viabilității miocardice și a cicatricii în cardiomiopatia ischemică folosind PET MPI. Un defect de intensitate severă care implică lungimea septului până la apex este prezent pe imaginile de repaus, cu un mic defect inferolateral bazal. Imaginile cu ^{18}F -fluorodeoxiglucoză (^{18}F -FDG) (metabolism) relevă captarea în regiunea septală, dar nu în regiunea inferolaterală, ceea ce sugerează miocardul hibernat în primul. LAD, Artera descendentă anterioară stângă; LCX, artera circumflexă stângă; VS, ventriculul stâng; RCA, artera coronară dreaptă.

PET match

PET mismatch

RB-82

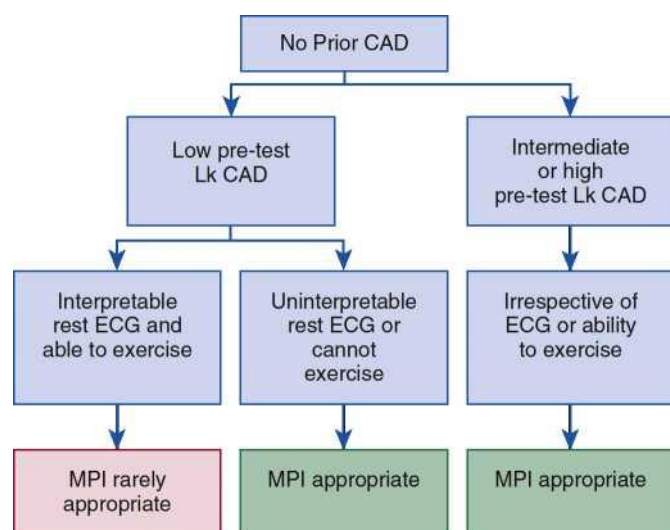
F-18 FDG



SMOCHIN. 12.6 Modele de viabilitate a tomografiei cu emisii de pozitroni (PET); exemple de potrivire și nepotrivire pentru imagistica de perfuzie miocardică PET (MPI). În stânga, defecte de intensitate severă ale peretelui anterior mijlociu până la distal și ale apexului sunt prezente pe imaginile de perfuzie și metabolism (potrivire). În partea dreaptă, o anomalie ușoară de repaus în aceeași regiune este prezentă cu captarea traserului pe imaginile metabolismului (nepotrivire). FDG, ^{18}F -fluorodeoxiglucoză; RB-82, clorură de rubidio-82. (Din Di Carli MF și Hachamovitch R. Noua tehnologie pentru evaluarea neinvazivă a bolii coronariene. Circulație . 2007;115:1464-80.)

ECG de repaus sau care nu pot exercita. În cele din urmă, la pacienții simptomatici capabili să facă efort și cu ECG de repaus interpretabil, MPI este raportat ca fiind rar adecvat.²⁶

La pacientul asimptomatic, fără simptome sau echivalent ischemic (Fig. 12.8), documentul AUC ia în considerare pacienții în contextul riscului global. În general, acesta este definit ca fiind scăzut (< 10% risc pe 10 ani), intermediar (10-20% risc pe 10 ani) sau ridicat (> 20% risc pe 10 ani).²⁷ Pragurile pentru primele două categorii sunt coborâte la pacienții mai tineri, iar echivalentele CAD pot defini și pacienții cu risc ridicat. În situația cu risc ridicat (ECG de repaus interpretabil sau nu, capabil de efort sau nu) în absența simptomelor, radionuclidul MPI a fost considerat doar „poate fi adecvat”. Pacienților cu risc mediu, cu ECG de repaus neinterpretabil sau incapabili să facă efort, li se acordă o evaluare similară „poate fi”. La pacienții cu risc scăzut sau pacienți cu risc intermediar care au ECG interpretabil și pot exercita, MPI este considerat „rar potrivit”.²⁶ La pacienții cu CAD cunoscută, radionuclidul MPI este în general considerat adecvat pentru evaluarea noilor simptome suspectate de ischemie, indiferent de revascularizarea anterioară. Radionuclidul MPI este considerat rar adecvat la pacienții cu BC stabilă fără simptome noi.



SMOCHIN. 12.7 Criterii de utilizare adecvate pentru MPI la pacienții simptomatici.

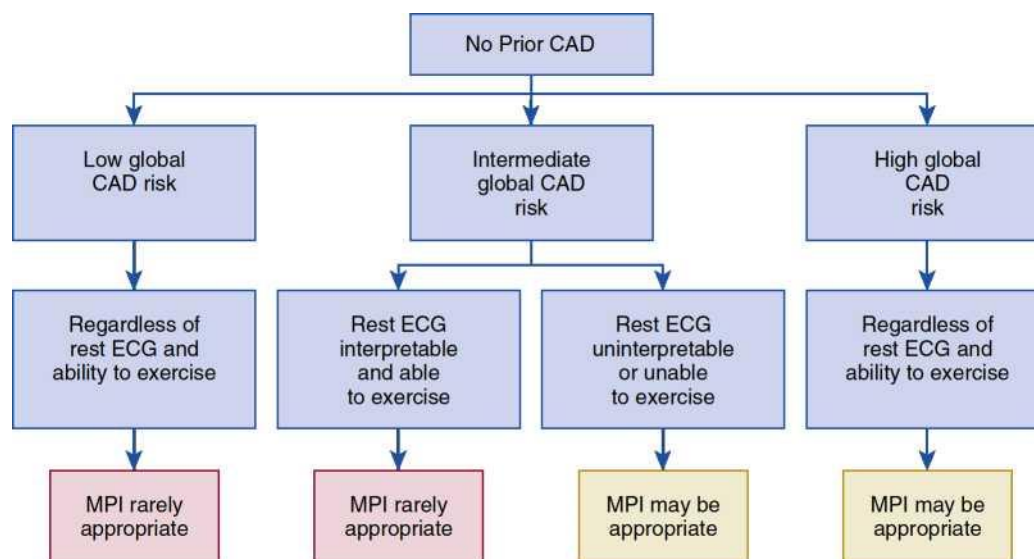


FIG. 12.8 Appropriate use criteria for MPI in asymptomatic patients.

Precizia radionuclidului MPI pentru identificarea CAD angiografică

Precizia testelor de diagnostic pentru identificarea CAD obstructivă este exprimată în termeni de sensibilitate, specificitate și valoare predictivă pozitivă și negativă. Pragul de anormalitate al rezultatelor angiografice invazive, standardul de aur acceptat, este fie de 50%, fie de 70% în una sau mai multe artere coronare. Boala coronariană principală stângă (LM) este de obicei definită pe baza unei stenoze de 50%. Există o literatură extinsă care definește acuratețea de diagnosticare a radionuclidului MPI. Aceasta include atât imagistica SPECT, cât și PET, folosind tehnici diferite, și pentru pacienți care reprezintă diferite subgrupuri.

O mare meta-analiză a examinat acuratețea diagnosticului SPECT MPI de stres pentru detectarea CAD obstructivă, așa cum este definită de angiografia coronariană invazivă.²⁸ Această analiză a examinat 86 de studii (10.870 de pacienți) publicate între 2002 și 2009, cu estimări cumulate de precizie pentru diferite subgrupuri SPECT MPI. SPECT MPI „tradițional” (63 de studii; efectuate fără trecere ECG sau corectare a atenuării țesuturilor moi) au avut o sensibilitate și o specificitate de 87%, respectiv 70%. Adăugarea de porțiuni ECG (19 studii) și a corecției de atenuare (12 studii) a crescut specificitatea la 78% și, respectiv, 81%. Comparările între ^{99m}Tc și ²⁰¹Tl, exercițiul versus stresul farmacologic, interpretarea calitativă versus cantitativă, pragurile de 50% față de 70% sau antecedentele de IM anterior au fost toate nesemnificative.

Comparativ cu SPECT MPI, meta-analizele²⁹⁻³⁰ și un studiu prospectiv multicentric european (Evaluation of Integrated CAD Imaging in Ischemic Heart Disease—EVINCI)³¹ sugerează că PET MPI are o sensibilitate mai mare și o acuratețe generală pentru detectarea stenozei angiografice obstructive. În plus, o meta-analiză din 2015 care folosea rezerva de flux fracționară (FFR) mai degrabă decât angiografia invazivă ca standard de aur a demonstrat o sensibilitate, specificitate și o valoare predictivă negativă și pozitivă mai mare pentru PET peste SPECT MPI.³² În această analiză, performanța PET la excluderea FFR anormală a fost comparabilă cu RMN și CT cardiac și superioară atât SPECT, cât și ecocardiografie (Fig. 12.9). După cum sa discutat anterior, un avantaj suplimentar al PET față de SPECT este că permite cuantificarea de rutină a fluxului sanguin miocardic și a rezervei de flux coronarian. Aceste măsuri cantitative ale miocardice

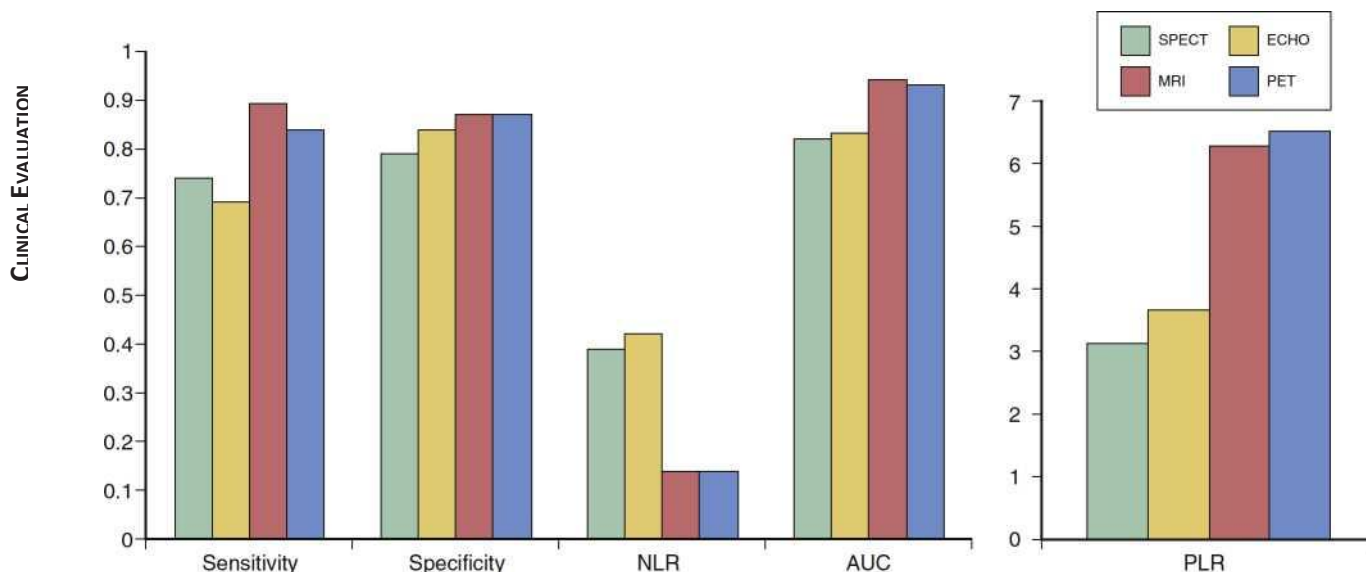


FIG. 12.9 Patient-level accuracy of noninvasive imaging methods for detection of fractional flow reserve (FFR)-positive CAD. AUC, Appropriate use criteria; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; PLR, platelet to lymphocyte ratio. (Data from Takx RA, Blomberg BA, El Aldi H, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion Imaging compared to Invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8.)

perfuzia îmbunătățește sensibilitatea și valoarea predictivă negativă a PET pentru a exclude CAD angiografică cu risc ridicat⁸⁻¹² (Fig. 12.10). Deși studii mai vechi au raportat acuratețe superioară pentru SPECT la bărbați în comparație cu femeile, utilizarea PET sau SPECT cu tehnologii mai noi a eliminat în mare măsură această diferență.^{28, 33} În general, provocările pentru detecția SPECT MPI exactă a ischemiei apar cu inimi mai mici și prezența unui țesut crescut pentru fotoni la transversal (de exemplu, țesut mamar la femei, pacienți obezi). La pacienții simptomatici fără documentare a stenozei angiografice, PET MPI este utilă pentru identificarea prezenței și cuantificarea - severității bolii microvasculare difuze.³⁴

Prejudiciile de trimitere și estimarea acurateții MPI

Preciziile raportate ale modalităților de testare neinvazivă sunt limitate de prejudiciile de trimitere intrinseci proiectării majorității studiilor din acest domeniu, inclusiv populația din care au fost extrași pacienții, selecția testelor, variabilitatea intersite a tiparelor de trimitere și, în special, părtinirea verificării parțiale. Acesta din urmă se referă la trimiterea selectivă la standardul de aur (cateterizare) pe baza rezultatelor testului studiat. Prin urmare, foarte puțini pacienți cu teste neinvazive normale vor fi îndrumați către cateterism, în timp ce mulți alții cu teste anormale vor fi trimiși pentru angiografie coronariană.³⁵ Acest lucru are ca rezultat relativ mai puține negative adevărate sau false și mai multe pozitive adevărate sau false, producând o ușoară creștere a sensibilității și o reducere marcată a specificității (Fig. 12.11).

Stratificarea riscurilor CAD

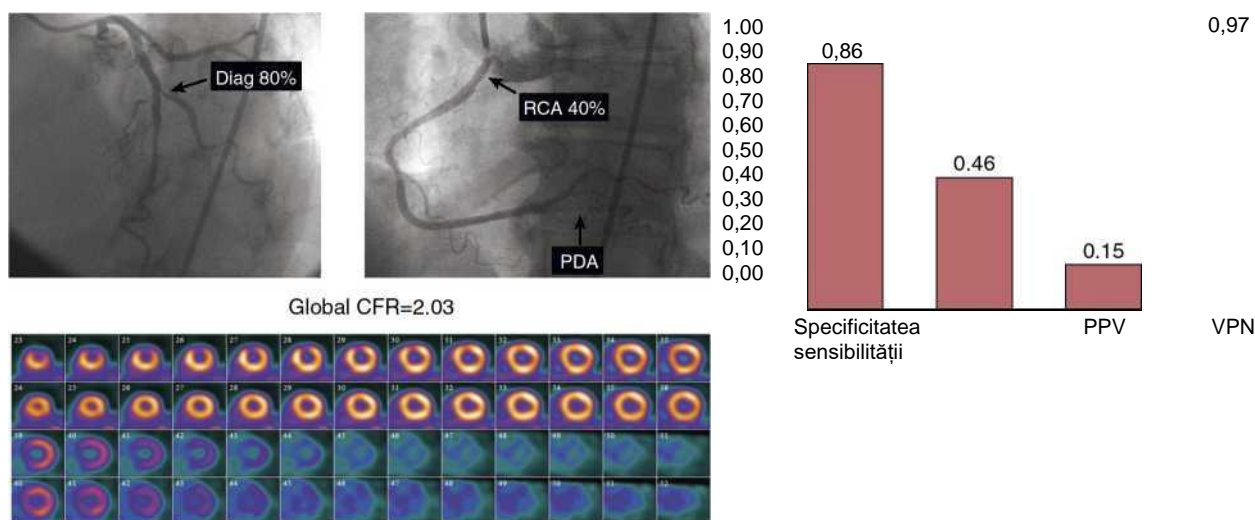
Începând cu anii 1990, abordările bazate pe risc ale testării s-au dezvoltat în perspectiva predominantă în utilizarea testării neinvazive. Înțelegerea acestei abordări a evoluat de-a lungul timpului. În primul rând, sa acordat un accent deosebit pe incrementalism în evaluarea valorii testării: adică care este capacitatea testului de a adăuga informații semnificative clinic după luarea în considerare a altor informații disponibile anterior? Prin urmare, determinarea dacă radionuclidul MPI are valoare prognostică într-o anumită cohortă de pacienți trebuie să ia în considerare acest impact prognostic în contextul informațiilor

clinice, istorice și demografice, precum și a rezultatelor altor - teste efectuate anterior. În ceea ce privește acestea din urmă, au fost subliniate rezultatele ECG de repaus, dimensiunea și funcția VS inițială și ETT de stres, dar rezultatele testării aterosclerozei (de exemplu, calcificarea arterei coronare [CAC], angiografia CT [CTA]) sunt, de asemenea, legitime parte a întrebării.^{36, 37} Modalitățile imagistice mai scumpe trebuie să demonstreze adăugarea de date clinice unice, mai degrabă decât redundante, pentru a justifica utilizarea lor.

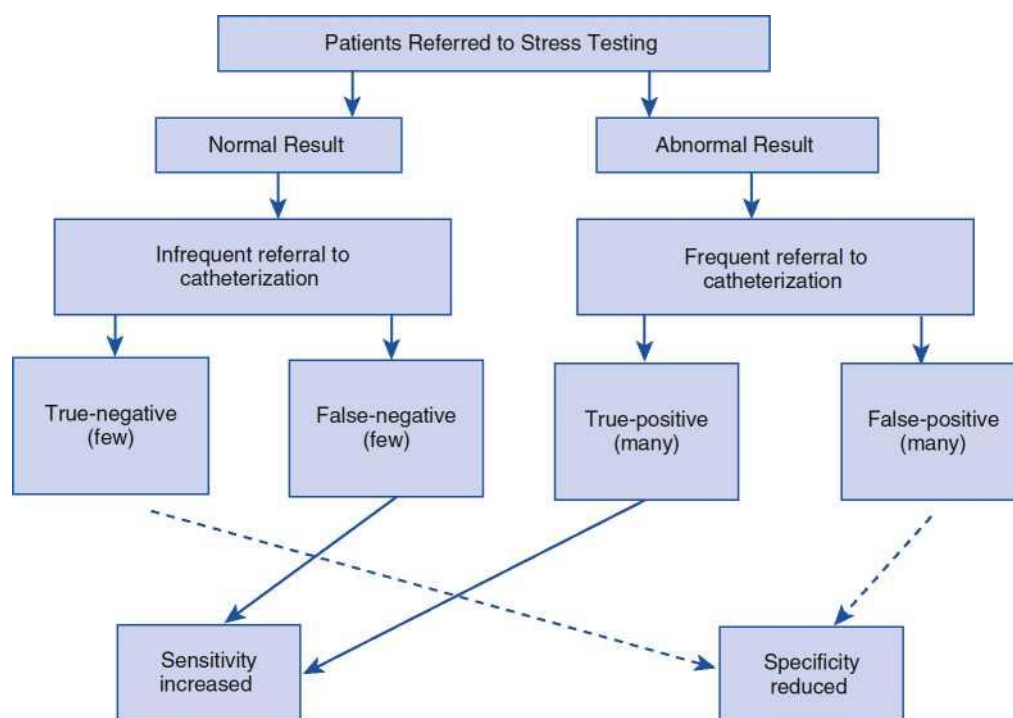
Așa cum aplicarea testării pentru diagnosticul CAD obstructiv începe cu estimări ale pretestării pacientului, cum ar fi probabilitatea CAD, primul pas al unei abordări bazate pe risc pentru testare este estimarea riscului pacientului. Din punct de vedere istoric, orientările privind angina stabilă ale Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) au definit riscul de evenimente cardiace dure (moarte cardiacă sau IM non-fatal), cu praguri specifice de risc scăzut ca risc mai mic de 1%/an, riscul intermediar ca risc de 1% până la 3%/an și riscul ridicat ca risc mai mare de 3%/an.³⁸ Conceptual, aceste praguri s-au bazat pe convingerea că pacienții cu risc scăzut ar fi cel mai puțin probabil să beneficieze de pe urma revascularizării, spre deosebire de terapia medicală singură, în timp ce acei pacienți cu risc ridicat ar beneficia cel mai probabil atât de terapie medicală, cât și de revascularizare. Recentul ASC multimodal pentru detectarea și evaluarea riscului bolii cardiace ischemice stabile²⁶ se referă la praguri și metodologii alternative pentru estimări specifice ale riscului²⁷ la indivizii asimptomatici și alte abordări la pacienții simptomatici și cei cu CAD cunoscută.³⁹

Risc clinic după un radionuclid normal MPI

Există o literatură extinsă care documentează riscul scăzut de evenimente adverse în urma unui radionuclid normal de stres MPI. În general, atunci când se examinează fie serii mari de pacienți, fie cohorte specifice cu un risc global relativ scăzut sau intermediar, ratele anualizate de evenimente după SPECT sau PET MPI normal sunt foarte scăzute, de obicei mai puțin de 1% risc anual de deces cardiac.



SMOCHIN. 12.10 Măsurile rezervei de flux coronarian (CFR) cresc sensibilitatea și valoarea predictivă negativă (VAN) a PET MPI. În stânga sus sunt imagini de la o femeie de 66 de ani cu colesterol ridicat și hipertensiune arterială cu angină atipică. Pe imaginile de perfuzie de mai jos este un mic defect reversibil în distribuția arterei diagonale, cu un CFR global normal (2,03). În dreapta, este afișat VAN restante al acestei metrici. PDA, Artera descendentă posterioară; PPV, valoare predictivă pozitivă; RCA, artera coronară dreaptă. (Modificat din Naya și colab. Rezerva de flux coronarian conservată exclude efectiv boala coronariană cu risc ridicat la angiografie. J Nucl Med. 2014;55:248-255.)



SMOCHIN. 12.11 Diagrama de flux care demonstrează etiologia părtinirii post-verificare. Pacienții cu teste normale sunt supuși puține trimiteri către cateterism, rezultând puține negative adevărate sau false. Pacienții cu rezultate anormale ale testelor sunt trimiși la cateterism mult mai frecvent, rezultând mai multe pozitive adevărate și false pozitive. Rezultatul net este o sensibilitate crescută și o specificitate redusă.

și adesea mai puțin de 1% risc anual de final combinat al morții cardiace sau al IM nonfatal. ⁷ Într-o meta-analiză a aproape 40.000 de pacienți, un MPI SPECT de odihnă/stres normal sau cu risc scăzut a fost asociat cu un risc anual de evenimente CV majore de 0,6%. ⁴⁰ Rezultate similare au fost raportate și după un PET MPI normal. ^{16, 19, 25, 41-43}

Riscul scăzut asociat cu SPECT MPI normal a fost extins și la protocoalele MPI care economisesc radiații și numai stres. Mortalitatea de orice cauză la 8034 de pacienți urmăriti pentru o medie de 4,5 ani după ce o SPECT normală numai de stres a fost raportată a fi mai mică decât la 8820 de pacienți comparativi supuși protocoalelor de stres-odihnă. ⁴⁴ Aceste constatări au fost confirmate de alți autori. ⁴⁵⁻⁴⁷

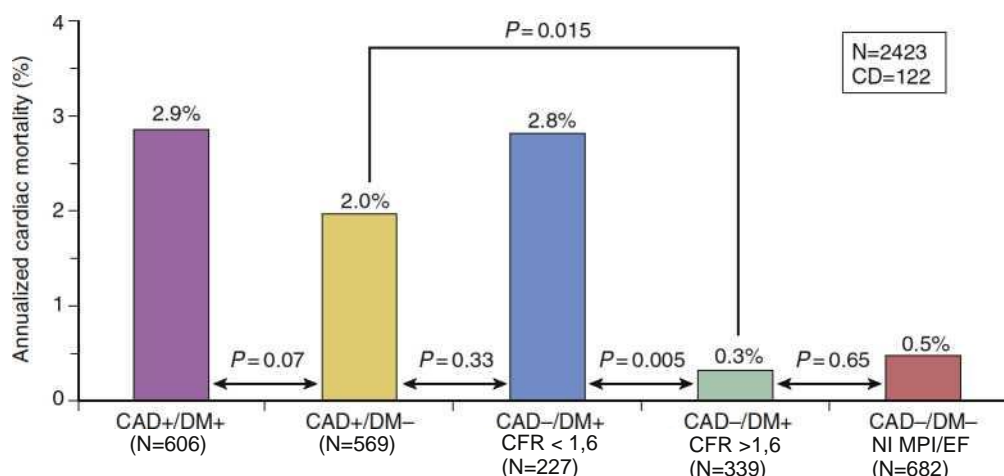
În timp ce riscul asociat cu un MPI normal este în general scăzut, acesta nu este neapărat cazul în cohortele cu risc mai mare (de exemplu, diabet zaharat, insuficiență renală cronică, vârstnici); adică, o scanare normală nu este întotdeauna asociată cu risc scăzut (Tabelul 12.4). ^{6, 7, 39, 48-50} Acest lucru poate fi legat parțial de prezența comorbidităților asociate care cresc riscul clinic și că acest pericol crescut nu poate fi cuantificat prin rezultatele studiului MPI cu radionuclizi. O altă posibilitate este că, fără a ține cont de utilitatea clinică a SPECT MPI, acesta este un test oarecum insensibil pentru a descoperi ateroscleroza difuză și/sau disfuncția microvasculară asociată cu ischemia miocardică și riscul crescut de evenimente adverse. De exemplu, cuantificarea rezervei globale de flux coronarian prin PET—an



TABELUL 12.4 Riscul după MPI în funcție de gradul de anomalie de perfuzie

STUDIU	MODALITAT E	ENDPOINT	SUBGRUP	RATA EVENIMENTULUI DUPĂ STUDIU NORMAL	RATA EVENIMENTULUI DUPĂ STUDIU UȘOR ANORMAL	RATA EVENIMENTULUI DUPĂ STUDIU DE LA MODERAT SĂ LA SEVER ANORMAL	FU (ANI)
Hachamovici et al. ⁴⁹	SPECT	CD	Vârsta 75-84 ani	1,0%/an (2332)	1,7%/an (785)	4,9%/an (1201)	2,8 ± 1,7
			Vârsta > 85 de ani	3,3%/an (443)	4,0%/an (183)	11,1%/an (256)	
			Stresul farmacologic; vârsta > 75 de	1,9%/an (1526)	2,7%/an (609)	7,8%/an (907)	
			Stresul fizic; vârsta > 75 de ani	0,7%/an (1249)	1,0%/an (359)	2,7%/an (550)	
			ECG normal de repaus	0,4%/an (783)	0,9%/an (169)	1,1%/an (110)	
			ECG anormal de repaus	1,7%/an (1992)	2,3%/an (799)	6,3%/an (1347)	
			CAD anterior; vârsta > 75 de ani	1,8%/an (682)	2,3%/an (491)	6,6%/an (1009)	
			Fără CAD anterior; vârsta > 75 de ani	1,2%/an (1115)	1,8%/an (477)	4,3%/an (448)	
Kang și colab. ¹¹⁹	SPECT	CD	IMC < 25	0,8%/an (605)	2,2%/an (378)	4,0%/an (882)	3,2 ± 2,0
			IMC 25-29,9	0,4%/an (642)	0,8%/an (405)	2,9%/an (982)	
			IMC > 30	0,4%/an (272)	1,3%/an (180)	2,2%/an (374)	
Sood și colab. ¹²⁰	SPECT	CD, NFMI, lider UA la spitalizare, sau revascularizare tardivă	DTS scăzut la femei	1,2%/an (995)	1,5%/an (55)	5,2%/an (12)	2,4 ± 1,2
Dorbala et al. ⁴¹	PET	CD	DTS intermediar la femei	1,5%/an (1012)	5,3%/an (71)	10,8%/an (23)	1,7 ± 0,7
			Serii consecutive	0,2% (664)	1,3% (381)	8,3% (387)	
		Toate cauzează moartea		3,5% (664)	6,1% (381)	16,5% (387)	

IMC, indicele de masă corporală; CAD, boala coronariană; CD, moarte cardiacă; DTS, scor pentru banda de alergare Duke; NFMI, infarct miocardic nonfatal; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic; UA, angină instabilă.



SMOCHIN. 12.12 Rate de mortalitate cardiacă analizate la pacienții ($N = 2423$) cu diabet zaharat (DM) sau BC (IM anterior, PCI sau CABG). Rezultatele prezentate la pacienți atât cu CAD, cât și cu DM (violet), pacienți cu BC dar fără DM (galben), fără CAD dar cu DM cu CFR anormală (albastru), fără CAD dar cu DM cu CFR normal (verde) și fără CAD sau DM cu perfuzie MPI normală și FEVS (roșu). CAD, Boala coronariană; CABG, grefa de bypass coronarian; CFR, rezerva de flux coronarian; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; MPI, imagistica de perfuzie miocardică; PCI, intervenție coronariană percutanată. (Din Murthy VL, Naya M, Foster CR și colab. Asociația dintre disfuncția vasculară coronariană și mortalitatea cardiacă la pacienții cu și fără diabet zaharat. Circulație . 2012;126:1858-1868.)

marker integrat al stenozei epicardice, al rozei difuze a aterosclei și al disfuncției microvasculare - a reușit să identifice indivizi cu adevărat cu risc scăzut în rândul pacienților cu diabet.¹⁵ Într-adevăr, diabeticii fără CAD cunoscut cu CFR anormală au avut un risc de mortalitate cardiacă similar cu cei nediabetici cu CAD cunoscut, în timp ce cei cu CFR relativ conservat aveau un risc anual de mai puțin de 1%, care a fost comparabil cu subiecții fără diabet sau CAD (Fig. 12.12). Descoperiri similare au fost demonstrate prin adăugarea unui scor de calciu în artera coronară la pacienții cu MPI normal.^{36 - 51} Previiziunile prognostice la populația vârstescă evidențiază, de asemenea, necesitatea unor praguri de risc adecvate în formularea unei estimări de risc. De exemplu, deși riscul absolut după un MPI SPECT normal într-o populație foarte în vârstă a fost mult mai mare decât pragul convențional acceptat de 1%/an, riscul unui pacient vârstnic cu un MPI normal a fost totuși mai mic decât cel al unui individ de vârstă similară în populația generală din SUA.⁴⁹

De asemenea, este important să rețineți *durata* acestui risc scăzut, așa-numita „perioadă de garanție” a unei scanări normale. După cum a fost descris inițial de Hachamovitch și colab. într-o populație generală și ulterior confirmată într-o cohortă de diabetici, antecedentele pacientului cu CAD anterioare, sexul, diabetul, tipul de stres utilizat (capacitatea de a merge pe o bandă de alergare) și vârsta influențează această componentă temporală a riscului.^{64/852} Aceste rezultate sugerează că pacienții cu risc clinic scăzut, cu simptome puține sau deloc, prezintă un risc foarte scăzut după un MPI normal, iar acest risc scăzut persistă pentru un număr de ani după aceea.^{53, 54} Cu toate acestea, trebuie de asemenea remarcat faptul că mulți dintre acești pacienți probabil nu erau candidați pentru MPI din cauza riscului lor scăzut; astfel, „garanția” unui MPI radionuclid normal în studiile clinic adecvate este neclară. Cu toate acestea, pacienții cu MPI radionuclizi normale fără CAD anterioară, fără simptome semnificative sau capabili să facă exerciții fizice vor prezenta un risc foarte scăzut timp de un număr de ani după testarea inițială, ceea ce sugerează că retestarea va avea un randament scăzut în absența unei modificări a stării simptomelor.

Risc clinic după MPI anormal de radionuclizi

Riscul asociat cu un studiu MPI anormal cu radionuclizi nu este doar mai mare decât cel după un MPI normal, dar crește și în funcție de amploarea și severitatea anomaliilor de perfuzie (Fig.

12.13 ; vezi Tabelul 12.4).^{5, 6, 39, 55} Acest concept este aplicabil tuturor radiotrasoarelor și scanărilor (SPECT și PET), tuturor formelor de teste de stres, precum și unei game largi de cohorte de pacienți. În mod similar, numeroase studii au arătat că rezultatele radionuclidului MPI oferă o valoare prognostică incrementală față de datele preimaging. Astfel, în general, un radionuclid MPI ușor anormal (definit ca un studiu anormal cu < 10% din anormalitatea miocardului) este asociat cu un risc mai mare decât cel după un studiu normal, dar riscul absolut de deces cardiac tinde să fie scăzut (< 1%/an), iar riscul pe termen scurt până la mediu este predominant cel de IM și/sau nonfa de spitalizare CV. În cazul rezultatelor MPI de radionuclizi moderat și sever anormale, riscul de deces cardiac crește la niveluri intermediare și ridicate. După cum sa subliniat anterior în stabilirea rezultatelor normale ale testelor, este important să se ia în considerare faptul că riscul absolut asociat cu orice nivel de rezultat anormal al radionuclidului MPI va fi determinat de caracteristicile populației de bază examinate. Astfel, în timp ce un radionuclid MPI ușor anormal este în general considerat cu risc scăzut, într-o cohortă de pacienți cu risc clinic de bază mai mare, prezența vârstei crescute sau nevoia de stres farmacologic este asociată cu o deces cardiac anuală relativ mare (vezi Tabelul 12.4). Prezența ulterioară a ECG anormal de repaus, CAD anterioară sau alte rezultate de scanare cu risc ridicat (de exemplu, TID, disfuncție VS în repaus sau indusă de stres) crește și mai mult riscul pacientului.

De asemenea, trebuie remarcat faptul că nu toate descoperirile MPI ale radionuclizilor au implicații prognostice similare. De exemplu, defectele fixe (și prezența dilatației VS asociate deseori și a funcției reduse ale VS) s-au dovedit a fi asociate cu un risc mai mare de deces cardiac decât defectele reversibile sau ischemice, în timp ce acestea din urmă sunt mai strâns asociate cu apariția IM nefatal. Constelația cicatricei miocardice extinse, remodelarea VS și fracția de ejeție redusă reprezintă subgrupul cu cel mai mare risc.

Un registru observațional multicentric din 2013 a arătat, de asemenea, că conceptul de stratificare progresivă a riscului demonstrat cu anomalii SPECT MPI este aplicabil și studiilor PET.^{42/43/56} Într-un studiu pe 7061 de pacienți cu CAD cunoscut sau suspectat din patru locuri (urmărire mediană 2,2 ani), rezultatele PET de stres au adăugat o valoare incrementală față de preimaging.

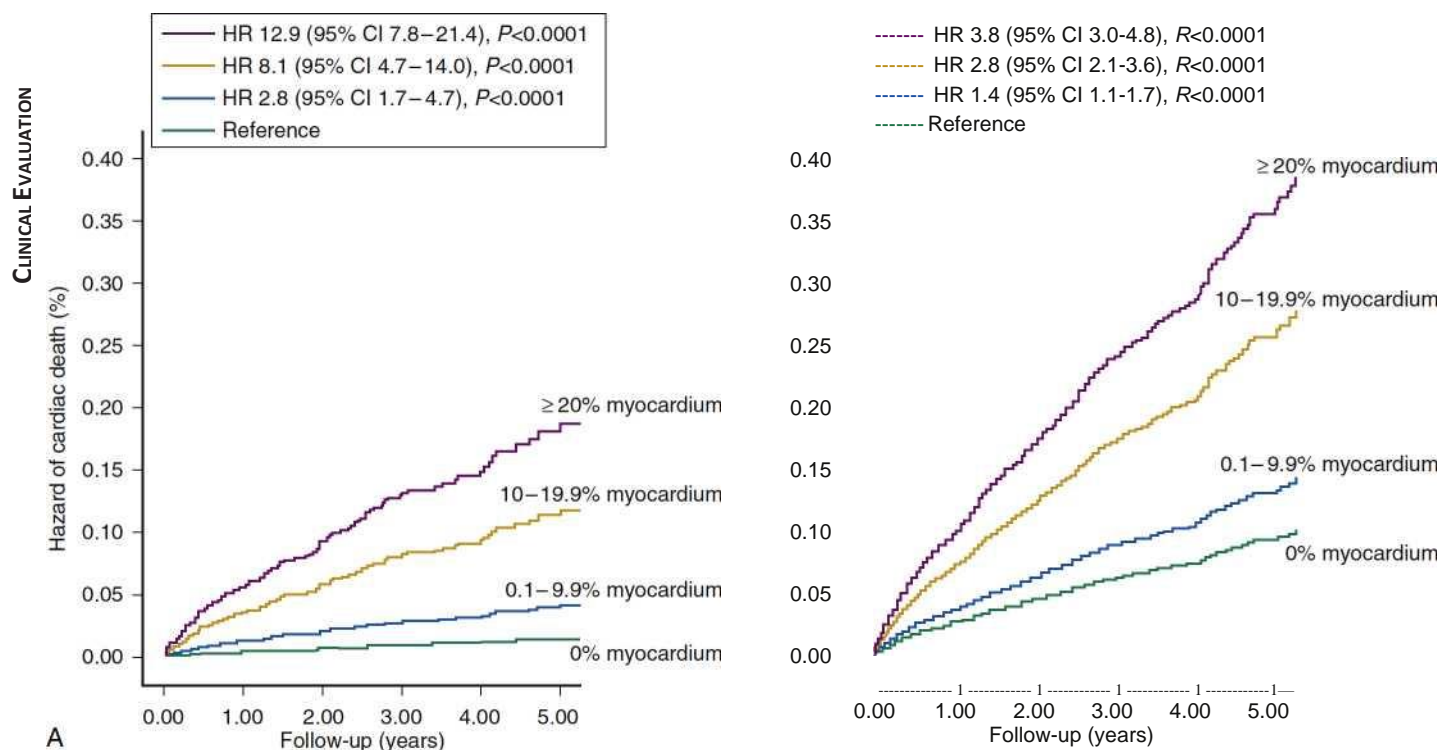


FIG. 12.13 Risk-adjusted hazard for cardiac death (A, 6037 patients) and all-cause death (B, 7061 patients). Risk was least in the setting of a normal PET MPI and increased progressively with worsening extent and severity of stress perfusion results. (From Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:176-184.)

date pentru predicția morții cardiace. Analizele ajustate în funcție de risc au arătat că studiile ușoare, moderate și severe anormale au fost asociate cu o creștere treptată a riscului clinic (vezi Fig. 12.13). În plus, rezultatele PET MPI au îmbunătățit îmbunătățirea reclasificării nete.⁴³ Un studiu ulterior din acest registru a abordat problema diferențelor de prognostic legate de sex după PET de stres și a demonstrat că PET MPI a dat valoare prognostică incrementală la ambele sexe, care, la rândul lor, au fost asociate cu mărimi similare ale riscului la bărbați și femei. Un studiu complementar din acest registru a arătat că un PET MPI normal a fost asociat cu un prognostic excelent cu rate anuale foarte scăzute de deces cardiac la pacienții normali (0,38%), supraponderali (0,43%) și obezi (0,15%). După cum sa arătat pentru alte cohorte, riscul a crescut odată cu creșterea gradului de anomalii de perfuzie în PET MPI.⁵⁶

Utilizarea tehnicilor de trecere ECG a devenit o parte integrantă a examinării MPI cu radionuclizi, deoarece aceasta permite evaluarea funcției globale și regionale ale VS. S-a demonstrat că prezența FEVS și mișcarea peretelui normală identifică o cohortă cu risc scăzut chiar și în cazul anomaliilor de perfuzie (Fig. 12.14).⁴¹ În schimb, prezența dilatației VS, a anomaliilor de mișcare a peretelui fie în repaus, fie după stres sau FEVS redusă, au fost toate bine descrise ca markeri ai riscului crescut pentru pacient. Într-adevăr, ca markeri cu risc ridicat, informațiile despre mișcarea peretelui și funcția VS depășesc datele de perfuzie pentru predicția pacienților cu risc ridicat.^{5, 7, 26}

Creșterea progresivă a riscului cu înrăutățirea rezultatelor MPI radionuclide generează gradări progresive ale riscului pacientului post-MPI, permițând estimări relativ mai detaliate ale rezultatelor adverse. Cu toate acestea, pentru a obține o precizie sporită a acestor estimări de risc post-test, este necesară încorporarea informațiilor clinice, istorice și ale testelor de stres, împreună cu rezultatele MPI în formularea unei estimări a

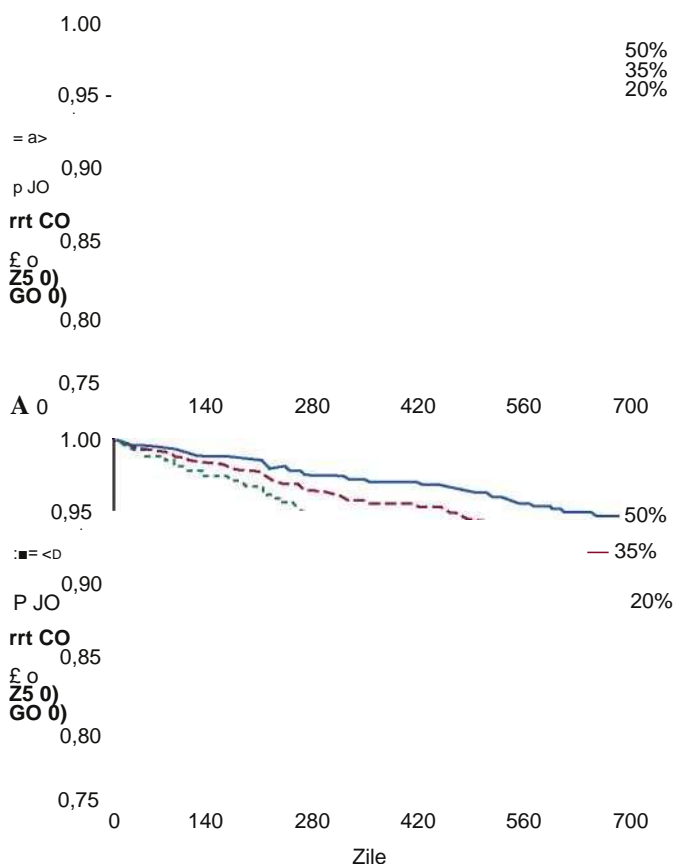
riscului. A fost dezvoltat un scor prognostic pentru pacienții supuși stresului vasodilatator care încorporează rezultatele clinice, istorice și ale testelor de stres, precum și date de perfuzie pentru a genera estimări mai precise ale riscului de mortalitate pe termen scurt (Tabelul 12.5).⁵⁷ Spre deosebire de SPECT MPI, evaluarea prognostică post-PET MPI include și alți markeri de risc, inclusiv o scădere a FEVS în timpul stresului în comparație cu repaus și prezența unei rezerve de flux coronarian reduse la nivel global.^{16, 25, 41, 43}

După cum s-a discutat anterior, cealaltă componentă cantitativă importantă a stresului PET MPI este capacitatea de a cuantifica cu precizie fluxul sanguin miocardic regional și global în repaus și în timpul stresului de vârf și de a estima rezerva de flux coronarian. Un studiu amplu din 2011 a examinat valoarea prognostică incrementală a acestei măsuri într-o cohortă mare de 2783 de pacienți care au suferit PET MPI de stres și au fost urmărit pe o perioadă mediană de 1,4 ani (interval interquartil [IQR] 0,7-3,2 ani) pentru moartea cardiacă.¹⁶ După ajustarea pentru mai mulți factori, inclusiv FEVS de repaus, scorul de stres însumat și rezerva FEVS, CFR a fost importantă din punct de vedere prognostic. Comparativ cu cel mai mare terțil al CFR, cel mai mic terțil a avut un hazard ratio de 5,6 (95% interval de încredere [IC], 2,5-12,4; $p < 0,0001$), iar terțilul mijlociu a avut un hazard ratio de 3,4 (95% CI, 1,5-7,7; $p = 0,003$). Aceste rezultate au fost confirmate de un studiu similar într-o cohortă mai restrânsă urmată de puțin mai mult de 1 an.¹⁹ După cum sa discutat, măsura PET neinvazivă a CFR a fost capabilă să îmbunătățească clasificarea riscului, în special în rândul cohortelor cu risc ridicat (de exemplu, diabetici, IM fără supradenivelare a ST, la pacienții cu insuficiență renală cronică și la cei cu scoruri ridicate de calcii coronarian).⁵⁸⁻⁶⁰ Astfel, capacitatea de a evalua CFR pare să permită un nivel de evaluare a riscului dincolo de cel atins anterior, cu potențialul de a încorpora starea vasculară/endotelială în investigațiile de rutină



ale pacientului.

Această capacitate de a cuantifica CFR extinde potențialul de evaluare a riscului la acei pacienți în trecut care nu erau considerați candidați pentru testare. Chiar și la pacienții fără CAD



SMOCHIN. 12.14 Supraviețuirea estimată fără evenimente cardiace în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng în repaus (FEVS) și de amploarea și severitatea ischemiei la PET MPI. Supraviețuirea prezisă prin modelare multivariabilă în funcție de diferite grade de FEVS cu (A) fără ischemie și (B) ischemie severă. Pentru orice grad de ischemie, supraviețuirea s-a înrăutățit progresiv odată cu scăderea FEVS și, dimpotrivă, s-a îmbunătățit odată cu scăderea ischemiei pentru orice grad de funcție VS. (Din Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, et al. Valoarea prognostică incrementală a imagistică de perfuzie miocardică cu tomografie cu emisie de pozitroni cu gated Rb-82 peste variabile clinice și FEVS de repaus. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2:846-154.)

iar cu funcția normală a VS, după ajustarea pentru factorii de confuzie multiple, afectarea CFR a fost asociată atât cu apariția unei troponine pozitive, cât și cu evenimente adverse majore în aval.⁵⁹ Folosind CFR derivat din PET, impactul prognostic al disfuncției microvasculare coronariene a fost evaluat la 405 bărbați și 813 femei care au fost identificați ca fără CAD anterioară, precum și fără anomalii de perfuzie în studiile lor PET MPI.³⁴ Disfuncția coronariană microvasculară, definită ca un CFR mai mic de 2,0 ml/g/min la acești pacienți, a fost o constatare frecventă atât la bărbați, cât și la femei (51% și, respectiv, 54%) (Fig. 12.15). Pacienții au fost urmărit pentru o medie de 1,3 ani pentru obiectivul final compozit de moarte cardiacă, IM non-fatal, revascularizare tardivă și spitalizare - pentru insuficiență cardiacă. Atât la bărbați, cât și la femei, CFR a adăugat valoare prognostică incrementală (raportul de risc de 0,80 [95% CI 0,75-0,86] la o creștere cu 10% a CFR) și a reclasificat corespunzător pacienții în ceea ce privește riscul, așa cum a fost evaluat prin îmbunătățirea netă semnificativă a reclasificării (NRI). Aceste rezultate sugerează că disfuncția microvasculară coronariană este o descoperire larg răspândită și că sunt necesare lucrări viitoare pentru a identifica rolul său presupus ca țintă terapeutică.

MANAGEMENTUL CAD

În mod ideal, rezultatele testelor neinvazive ar trebui să informeze medicii care se referă cu privire la tratamentul post-MPI.

TABELUL 12.5 Scorul prognostic de

PARAMETRU	ÎN MULTIPLICAT
Vârsta [zeci de ani]	5,19
Procentul miocard ischemic [la 10%]	4,66
Procent de miocard fixat [la 10%]	4,81
Dacă este prezent diabet zaharat, valoarea 1	3,88
Dacă pacientul este tratat cu revascularizare precoce,	4,51
Dacă dispneea a fost un simptom prezent, valoarea 1	5,47
Ritmul cardiac în repaus [la 10 bătăi]	2,88
Ritmul cardiac maxim [la 10 bătăi]	-1,42
Scorul ECG de repaus *	1,95
Dacă pacientul este tratat cu revascularizare precoce, procent de ischemie a miocardului [la 10%]	-4,47

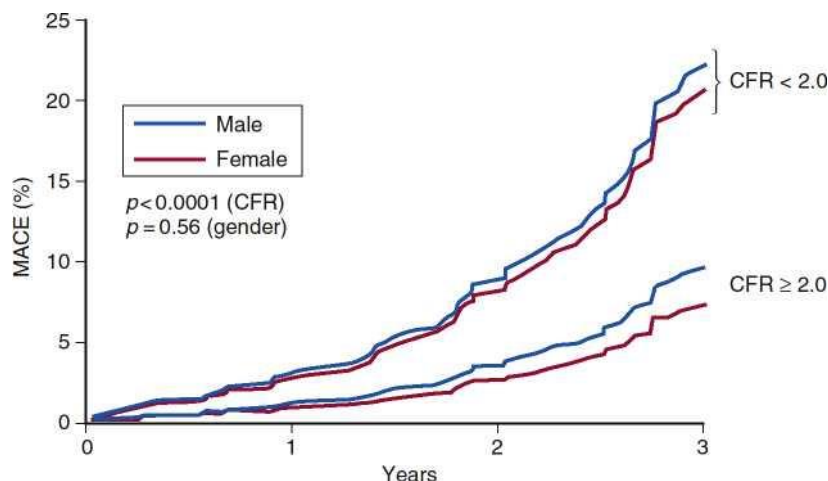
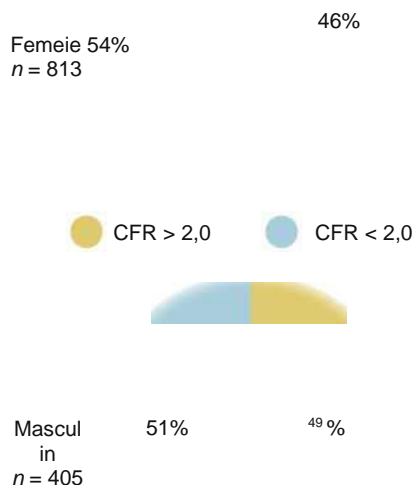
* Scorul ECG de repaus = 0,628 (dacă a fost prezent „orice bloc”) + 0,724 (dacă hipertrofie ventriculară stângă cu repolarizare prezentă) + 0,832 (dacă este prezentă contracția ventriculară prematură) + 0,331 (dacă se modifică unda ST-T nespecifică). Scorul prognostic de adenozină este suma produselor valorii parametrilor și multiplicatorilor. Pe baza acestui scor, pacienții pot fi clasificați astfel:

- Risc scăzut (< 1% risc de deces cardiac pe an): scor < 49 (mortalitate cardiacă observată 0,9%/an).
- Risc intermediar (1-3% risc de deces cardiac pe an): scor 49-57 (mortalitate cardiacă observată 2,8%/an).
- Risc ridicat (> 3% risc de deces cardiac pe an): scor > 57 (mortalitate cardiacă observată 6,7%/an).

Pe baza lui Hachamovitch et al.⁵⁷

maximizarea rezultatelor asupra sănătății. Până în prezent, mai multe căi de investigații clinice au examinat întrebarea dacă cantitatea de ischemie inductibilă identificată de radionuclidul MPI poate identifica pacienții care pot obține un beneficiu relativ de supraviețuire cu revascularizare comparativ cu terapia medicală singură. Deși studiile de până în prezent au examinat potențialul de a spori supraviețuirea pacientului, optimizarea beneficiului poate cuprinde îmbunătățirea bunăstării percepute de pacient, capacitatea funcțională sau ameliorarea simptomelor.⁶¹

Un studiu observațional inițial utilizând modelarea supraviețuirii cu un scor de înclinație de a ajusta pentru non-randomizarea tratamentului la 10.627 de pacienți fără BC anterioare a arătat că pacienții la care mai mult de 10% până la 15% din miocardul era ischemic au prezentat o incidență redusă a morții cardiace cu revascularizare în comparație cu terapia medicală singură.^{5, 7, 26, 62, 63} Pe de altă parte, pacienții cu ischemie redusă sau deloc au avut rezultate îmbunătățite numai cu terapia medicală, deși acest tratament nu a fost definit prospectiv și natura lui a fost necunoscută. Beneficiul absolut de supraviețuire (de exemplu, vieți salvate la 100 de pacienți tratați) asociat cu revascularizarea precoce a crescut pe măsură ce cantitatea de ischemie prezentă a crescut, precum și cu creșterea riscului pacientului (creșterea vârstei, prezența diabetului, utilizarea stresului farmaceutic). Aceste rezultate au fost extinse la o cohortă de 5366 de pacienți fără revascularizare prealabilă la care FEVS a fost de asemenea disponibilă.⁶³ Deși FEVS a fost un predictor mai puternic al morții cardiace pentru orice măsură de perfuzie miocardică, doar amploarea și severitatea ischemiei la SPECT MPI a identificat pacienții la care a existat un beneficiu potențial cu revascularizare în comparație cu terapia medicală. Într-adevăr, în această analiză utilizarea revascularizării a eliminat riscul asociat cu ischemie.^{62, 63} Constatarea supraviețuirii sporite cu revascularizare precoce comparativ cu terapia medicală identificată prin rezultatele SPECT MPI a fost extinsă la diabeticii asimptomatici cu rezultate SPECT cu risc ridicat și la o serie mare consecutivă de pacienți vârstnici.^{49, 62, 63}



SMOCHIN. 12.15 Proportia de disfuncție microvasculară coronariană care apare în condițiile normale (CFR > 2,0) față de CFR anormale (CFR < 2,0) așa cum a fost evaluată prin PET la bărbații și femeile simptomatice fără CAD obstructivă. Ratele de MACE pe o perioadă de 3 ani de urmărire la bărbați și femei cu CFR normal versus anormal. Un CFR anormal a identificat un risc crescut de MACE, indiferent de sex. CAD, Boala coronariană; CFR, rezerva de flux coronarian; MACE, evenimente coronariene adverse majore. (Modificat din Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Efectele sexului asupra disfuncției microvasculare coronariene și a rezultatelor cardiace. *Circulație*. 2014;129:2518-27.)

Generalizarea acestor rezultate la pacienții cu CAD cunoscută la care sunt prezente cantități semnificative de anomalii fixate de fuziune (sugestive de cicatrice) a fost abordată printr-un studiu observațional amplu de 13.969 de pacienți urmărit timp de 8,7 ani. Rezultatele au confirmat constatarea anterioară a supraviețuirii îmbunătățite cu revascularizare față de terapia medicală în contextul ischemiei extinse la subgrupul de pacienți fără CAD anterioară ($n = 8791$) și au extins aceste constatări la pacienții cu BC anterioare, dar fără IM anterior ($n = 1542$). În schimb, nu s-a găsit un astfel de beneficiu de supraviețuire cu revascularizare la pacienții cu IM anterior (Fig. 12.16).⁶²⁻⁶⁴ Cu toate acestea, când analizele au exclus pacienții cu defect fix (cicatrice) mai mare de 10% din miocard, s-a constatat că revascularizarea manifestă un beneficiu de supraviețuire în contextul ischemiei semnificative. Astfel, se pare că capacitatea MPI de a identifica candidații la revascularizare poate să nu fie afectată atât de mult de CAD anterioară, cât este de prezența unei cicatrice miocardice semnificative. Volumele LV probabil confundă și mai mult această relație, dar nu au fost încă evaluate pe deplin.⁶³

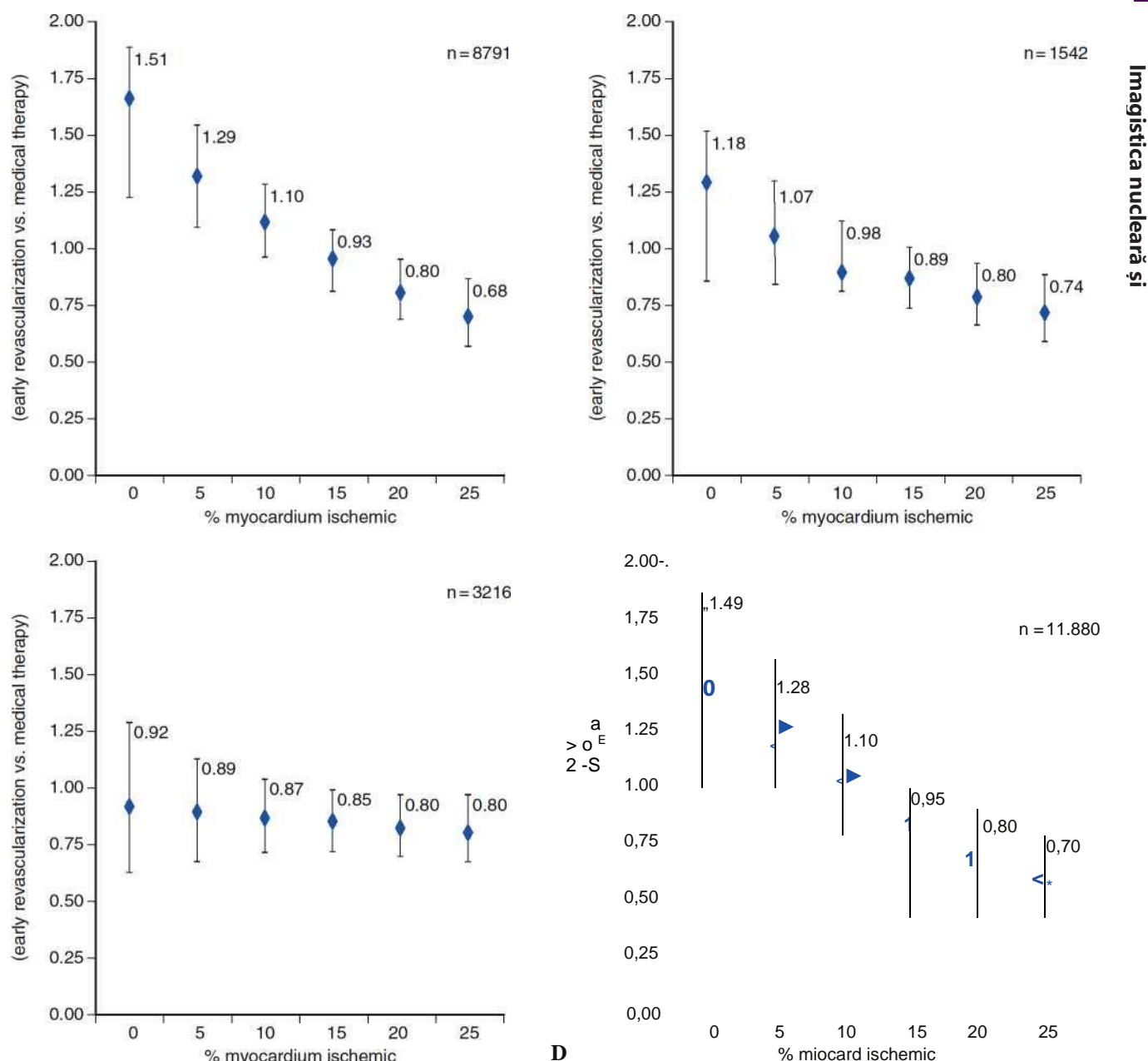
Datele din studiile clinice randomizate au examinat, de asemenea, această întrebare. În timp ce studiul general Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) nu a identificat nicio diferență în ceea ce privește decesul sau IM non-lethal atunci când pacienții au fost tratați cu terapie medicală sau cu intervenție coronariană percutanată (PCI) plus terapie medicală, substudiul nuclear COURAGE a demonstrat o reducere mai mare a ischemiei inductibile cu PCI combinată cu terapia medicală numai la pacienții.⁶⁵ Analiza exploratorie a acestor date a arătat că amploarea ischemiei reziduale la MPI radionuclid de urmărire a fost proporțională cu riscul de deces, dar această analiză a fost insuficientă și ajustarea riscului a atenuat această constatare. Rezultate similare au fost descrise în substudiul nuclear Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), în sensul că au existat mai puține anomalii de perfuzie la pacienții alocați revascularizării comparativ cu managementul

medical (3% față de 9% din miocard, $p = 0,01$).⁶⁶ Rezultatele studiului în curs de desfășurare a studiului internațional privind eficacitatea comparativă a sănătății cu abordări medicale și invazive (ISCHEMIA) care examinează rezultatele cu terapia medicală optimă versus revascularizare și terapia medicală optimă vor oferi informații necesare asupra acestor întrebări.

Influența rezultatelor testelor MPI asupra managementului pacientului

Sunt disponibile puține informații care descriu modul în care rezultatele MPI influențează deciziile clinice ulterioare. Într-adevăr, se pare că mulți medici au presupus ipoteze cu privire la informațiile furnizate de MPI care nu se bazează pe date.⁶⁷ Dacă medicii urmează o strategie bazată pe risc, factorii principali ai intervenției terapeutice ar trebui să includă cei mai puternici predictorii ai factorilor de risc, cum ar fi volumele LVEF VS și gradul de cicatrice miocardică și/sau ischemie. Cu toate acestea, datele disponibile sugerează că ischemia este factorul principal care influențează modelele de trimitere.

Începând de la mijlocul anilor 1990, o serie de studii cu un singur loc a identificat un model surprinzător de utilizare a resurselor post-MPI, așa cum este definit de ratele timpurii de trimitere post-MPI la cateterism la pacienții fără CAD anterioară.^{62-64, 68-70} Deși modelul calitativ de trimitere pentru angiografia invazivă a părut rezonabil - rate scăzute de trimitere după MPI normal, rate de trimitere în creștere semnificativă cu agravarea anomaliilor de perfuzie - ratele absolute de trimitere au fost surprinzătoare. Chiar și în situația de ischemie moderată până la severă la pacienții fără BC anterioare, ratele de trimitere la cateterism nu au depășit 50% până la 60%.^{63, 64, 69, 70} De fapt, un registru prospectiv multicentric recent al pacienților cu suspans de CAD din Statele Unite a demonstrat că, în contextul celor mai mari anomalii de testare (și cu cel mai mare risc de evenimente adverse), ratele de trimitere la cateterismul de 90 de zile după



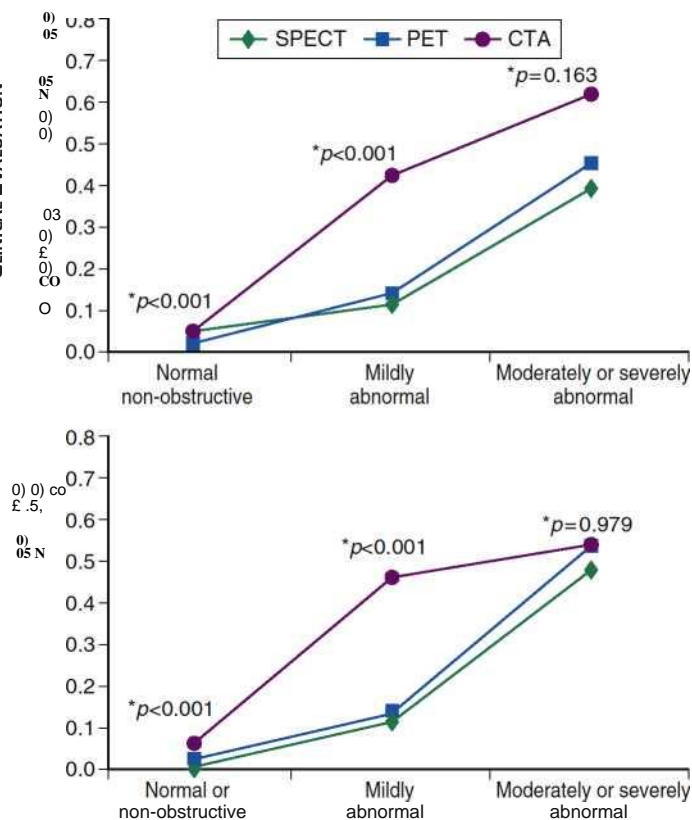
SMOCHIN. 12.16 Raportul riscului ajustat în funcție de risc pe baza analizei riscurilor proporționale Cox asociate cu utilizarea revascularizării precoce în comparație cu terapia medicală la valori specifice ale procentului de ischemie a miocardului: **(A)** la pacienții fără CAD anterioară (IM sau revascularizare); **(B)** la pacienții cu revascularizare anterioară, dar fără IM anterior; **(C)** la pacienții cu infarct miocardic anterior; și **(D)** la pacienții cu < 10% miocard fixat. (De la Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impactul ischemiei și cicatricii asupra beneficiului terapeutic derivat din revascularizarea miocardică vs. terapie medicală în rândul pacienților supuși scintigrafiei de perfuzie miocardică de repaus la stres. Eur Heart J. 2011;32:1012-1024.)

radionuclidul MPI sau CTA coronarian a variat doar de la aproximativ 45% la 55% (Fig. 12.17).⁶⁹ În mod surprinzător, acest studiu a arătat că rezultatele testării nu au influențat managementul medical post-test, în special în rândul pacienților cu rezultate ale testelor cu risc ridicat (Fig. 12.18). Într-adevăr, doar unul din cinci pacienți cu anomalii severe ale testului primea aspirină, agenți de scădere a lipidelor și p-blocante la 90 de zile după testare. Un model similar de management post-test a fost observat într-o analiză auxiliară recentă a studiului Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE).⁷¹ Acest lucru sugerează că evaluarea utilității prognostice relative a testării imagistice neinvazive la pacienții cu CAD stabilă trebuie să includă o luare în considerare a schimbării post-test în management și că aceasta poate servi ca o măsură de calitate pentru această porțiune nemonitorizată anterior a căii de testare.

ISCHEMIA MIOCARDICĂ ȘI IMAGISTILE DE VIABILITATE PENTRU A GHIDĂ REVASCULARIZAREA LA PACIENȚII CU DISFUNCTIE ISCHEMICĂ VS

Imagistica cu radionuclizi are un rol stabilit în evaluarea ischemiei miocardice și a viabilității la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică. Mai multe studii care utilizează abordări radionuclide diferite au arătat că câștigul în FEVS global după revascularizare este legat de mărimea miocardului viabil evaluată preoperator. Aceste date demonstrează că după revascularizare pot fi așteptate modificări semnificative clinic ale funcției globale ale VS numai la pacienții cu suprafețe relativ mari de hibernare și/sau miocard uluit (aproximativ 20% din masa VS).

Mai important, există date consistente de la un singur centru, studii observaționale care demonstrează că prezența



SMOCHIN. 12.17 Rate de trimitere la cateterism după testarea neinvazivă la pacienții cu suspansie de CAD din SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). (A) Frecvența neajustată a trimerii cateterizării pe 90 de zile după SPECT, PET și CCTA în funcție de rezultatul testului. Rezultatele au fost semnificativ diferite între rezultatele studiului și între CCTA și SPECT sau PET în stabilirea ambelor rezultate anormale ale testelor. (B) Rata de trimitere a cateterismului de 90 de zile ajustată în funcție de risc după SPECT, PET și CCTA în funcție de rezultatul studiului. După ajustarea riscului, au fost prezente diferențe între categoriile de rezultate ale testelor și între CCTA versus SPECT sau PET în contextul rezultatelor normale și moderat până la sever anormale. (Din Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, et al. Managementul pacientului după rezultatele imagistice noninvazive cardiace din SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). J Am Coll Cardiol. 2012;59:462-74.)

miocardul ischemic, viabil în rândul pacienților cu disfuncție severă a VS identifică pacienții cu risc clinic mai mare și că revascularizarea promptă la pacienții selectați este asociată cu îmbunătățirea funcției VS, a simptomelor și a supraviețuirii în comparație cu terapia medicală în monoterapie.⁷² Studiul clinic randomizat PET și Recovery After Revascularization (PARR-2) a demonstrat că deciziile ghidate de imagini cu privire la revascularizare ar putea ajuta, de asemenea, la îmbunătățirea rezultatelor clinice după revascularizare, dacă deciziile de tratament respectă recomandările imagistice.⁷³

Cu toate acestea, principala critică a acestor studii este că acestea au fost retrospective, iar terapia medicală nu a reflectat managementul actual al insuficienței cardiace orientat către ghid și nici nu a fost standardizat în niciun fel. Rezultatele studiului Tratatamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH),⁷⁴ în special viabilitatea sa auxiliară,⁷⁵ și ischemie⁷⁶ substudiile au contestat toate datele anterioare, deoarece nu au reușit să demonstreze o interacțiune semnificativă între informațiile despre ischemie sau viabilitate, revascularizare și supraviețuire îmbunătățită în comparație cu terapia medicală optimă. Acest lucru generează o incertitudine semnificativă cu privire la faptul dacă caracterizarea neinvazivă a ischemiei, viabilității și cicatricii poate furniza de fapt informații utile pentru a ghida deciziile de revascularizare la pacienții cu

cardiomiopatie ischemică. Această problemă este în prezent în curs de dezbateri intensă în comunitatea medicală.⁷²⁻⁷⁷ Pe măsură ce începem să încorporăm rezultatele studiului STICH în practică, este important să luăm în considerare punctele forte și punctele slabe ale substudiilor STICH.

Substudiile STICH privind viabilitatea și ischemia sunt cele mai mari rapoarte până în prezent care leagă viabilitatea miocardică și ischemia cu rezultatele clinice ale pacienților cu CAD și disfuncție VS asociată cu insuficiența cardiacă. Ei sunt, de asemenea, primii care au evaluat aceste relații prospectiv în rândul pacienților care au fost toți eligibili pentru bypass coronarian (CABG), precum și pentru managementul medical optim. După cum s-a menționat anterior, terapia medicală din studiul STICH a fost standardizată și a urmat ghidurile curente publicate. Cu toate acestea, aceste studii au și limitări importante. În primul rând, datele de viabilitate au fost disponibile numai la jumătate dintre pacienții înrolați, iar informațiile despre ischemie au fost disponibile doar la o treime din populația studiului STICH, ceea ce probabil a introdus o -prejudecată de selecție. Pacienții din studiul de viabilitate STICH au avut o prevalență mai mare a infarctului miocardic anterior, o frecvență mai mică a simptomelor limitative de angină, FEVS mai scăzută și o remodelare mai avansată a VS, comparativ cu cei care nu au primit imagistica de viabilitate înainte de randomizare. În al doilea rând, definiția viabilității în studiul STICH a fost destul de largă, rezultând că 81% din populația totală studiată a fost considerată ca având „viabilitate” după criteriile de studiu. Acest număr este considerabil mai mare decât cel raportat în alte studii, cum ar fi Carvedilol Hibernation Reversible Ischemia Trial, Marker of Success (CHRISTMAS) (59%),⁷⁸ care a folosit modalități imagistice similare ca studiul STICH și sugerează că definiția poate să nu fi fost suficient de specifică pentru a distinge pacienții cu miocard ischemic, dar viabil, de cei cu cicatrice în principal netransmurală sau disfuncție primară nonischemică a VS. În al treilea rând, nici PET, nici RMN nu au fost folosite pentru a evalua ischemia sau viabilitatea. O considerație suplimentară importantă pentru a înțelege generalizarea substudiilor STICH este că pacienții din studiul principal, în general, și cei din studiile de viabilitate și ischemie, în special, au avut remodelare VS în stadiu terminal. Într-adevăr, indicele volumului final-diastolic al VS (la suprafața corpului) a fost mai mare de 120 mL/m² iar indicele volumului final-sistolice al VS s-a apropiat de 100 mL/m².⁷⁵ Acest grad de remodelare avansată a VS a fost în general asociat cu rezultate slabe, indiferent de prezența ischemiei sau de viabilitatea și tratamentul aplicat. În rezumat, studiul STICH și substudiile sale imagistice sugerează că printre pacienții cu *insuficiență cardiacă* și *remodelare VS în stadiu terminal*, identificarea ischemiei moderate sau a viabilității nu este asociată cu un avantaj semnificativ de supraviețuire din revascularizare. În timp ce beneficiile terapiei medicale optime la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sunt incontestabile, nu putem și nu trebuie să generalizăm concluziile STICH la pacienții cu insuficiență cardiacă, disfuncție sistolică severă, dar remodelare ușoară până la moderată a VS, deoarece acești pacienți nu au fost studiați în studiul STICH. Într-adevăr, un studiu observațional contemporan de la Clinica Cleveland la pacienți fără remodelare avansată a demonstrat că amploarea viabilității prin PET a avut o interacțiune semnificativă cu revascularizarea, astfel încât pacienții cu viabilitate miocardică extinsă au arătat o supraviețuire îmbunătățită cu revascularizare în comparație cu terapia medicală.⁷⁹ Deoarece datele din studiile clinice randomizate la astfel de pacienți sunt limitate, ar trebui să -continuăm să integrăm cu atenție informațiile clinice, anatomice

și funcționale privind ischemia și viabilitatea din imagistica neinvazivă și să individualizăm aceste decizii dificile de management pe baza celor mai bune dovezi disponibile și a unui raționament clinic solid.

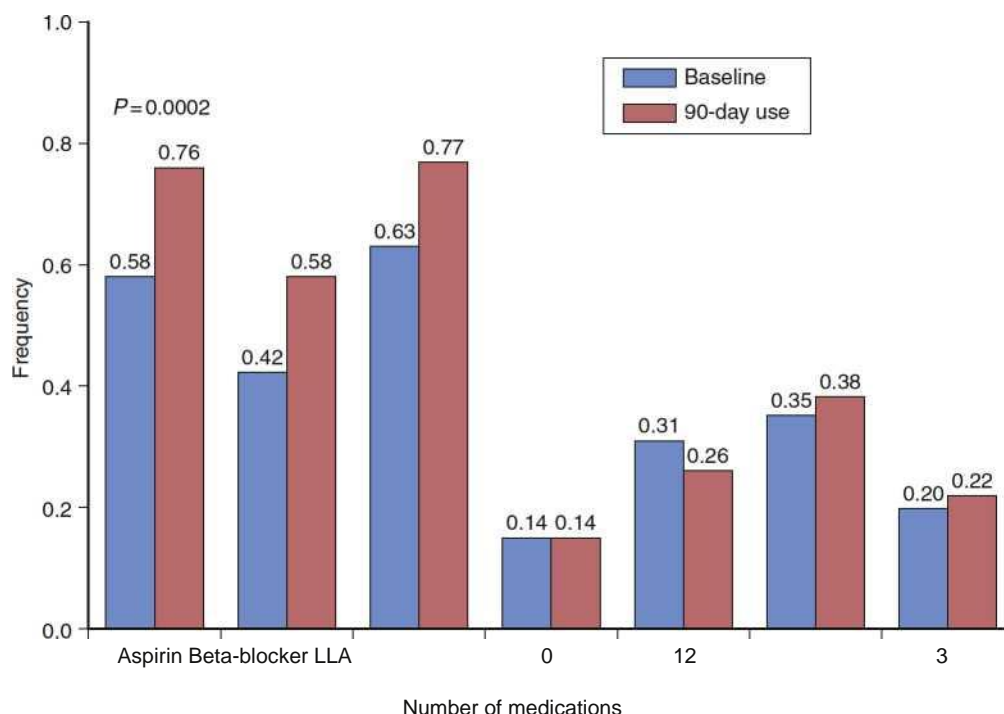


FIG. 12.18 Baseline and 90-day use of medications in SPARC in patients with suspected CAD with moderately or severely abnormal CCTA, SPECT, or PET results. Significant increases in the use of p-blockers and aspirin, but not lipid-lowering agents (LLA), were seen, but even at 90 days many patients were still not on these medications. No difference in the number of these medications used at 90 days was present, with few patients on all three medications. (From Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). J Am Coll Cardiol. 2012;59:462-474.)

Estimarea probabilității, riscului și beneficiului potențial post-MPI cu revascularizare

Abordarea tradițională a evaluării pacienților după MPI sa concentrat pe o probabilitate post-MPI de CAD (la pacienții diagnosticați) și probabilitatea de ischemie la pacienții cu CAD cunoscut. Trecerea descrisă anterior către o abordare bazată pe risc a dus la o încercare de a estima riscul post-MPI de evenimente adverse. În cele din urmă, așa cum sugerează studiile deja discutate, ar putea fi posibilă extinderea în continuare a acestei lucrări și identificarea abordărilor optime de tratament pe baza rezultatelor MPI. O serie de exemple care evidențiază potențialele inconsecvențe dintre estimările probabilității, riscului și beneficiului post-MPI cu revascularizare evidențiază aceste probleme (Fig. 12.19AG).

COST-EFICACITATEA IMAGISTILOR RADIONUCLIDE ÎN GESTIONAREA CARDIACĂ ISCHEMICĂ STABILĂ

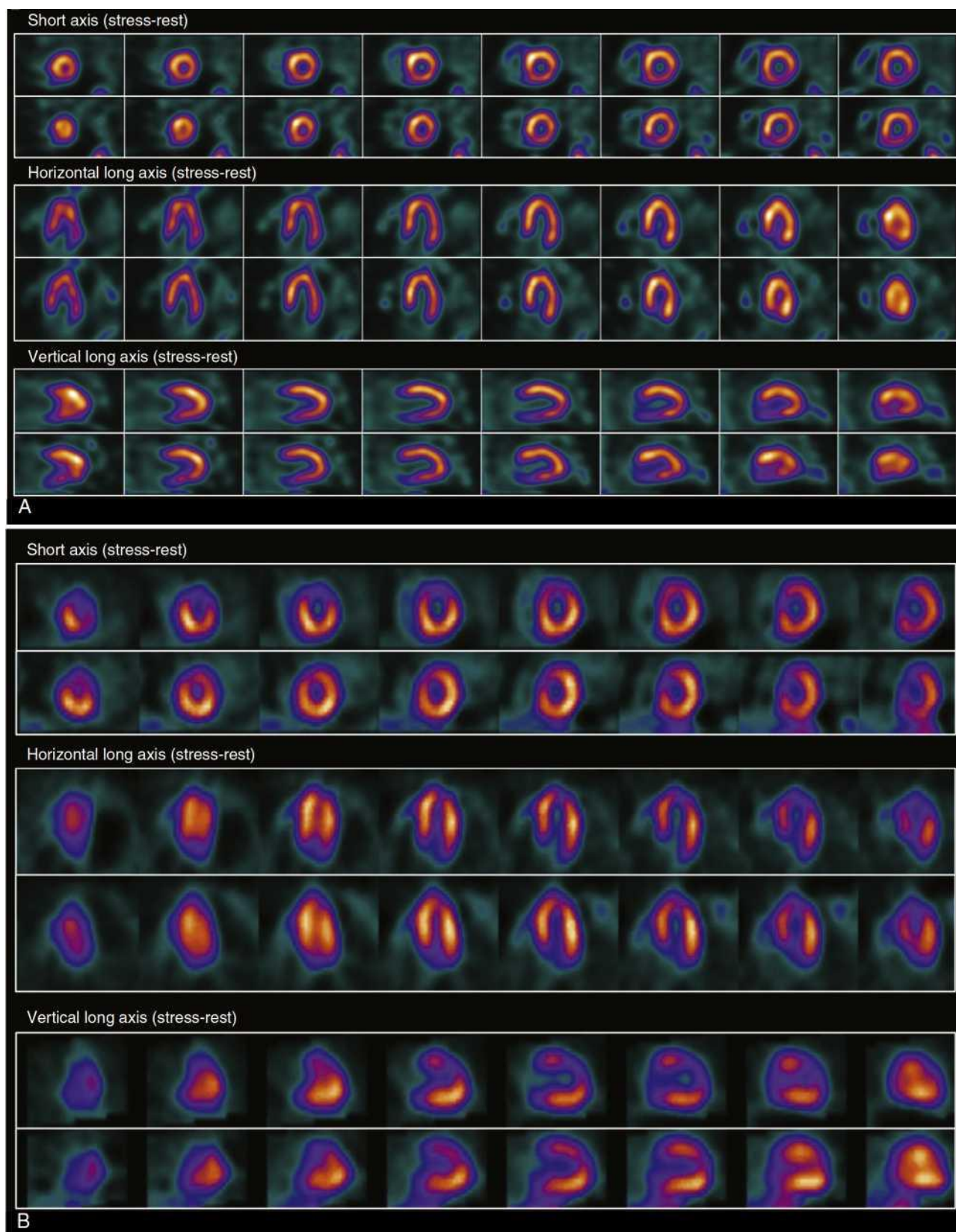
Odată cu presiunile fiscale tot mai mari asupra comunității imagistice, eficiența costurilor sau implicațiile de cost ale SPECT cardiac și PET sunt un aspect important. În primul studiu multicentric care a evaluat rentabilitatea SPECT MPI cu radionuclizi, studiul Economics of Noninvasive Diagnosis (END) a examinat costul și rezultatele la 11.249 de pacienți trimiși la SPECT sau direct la cateterism cardiac.⁸⁰ Sa constatat că o primă strategie SPECT a redus costurile (o reducere a costurilor cu 31-50%) cu rate comparative de IM cardiac și nonfatal la toate nivelurile de risc clinic pretest. Ratele de cateterism cardiac, revascularizare și frecvența constatărilor angiografice coronariene normale au fost reduse semnificativ. Aceste rezultate au sugerat că, în comparație cu o strategie directă de trimitere către cateterism, utilizarea inițială a SPECT cardiac a fost o economie de costuri.

Studiul cost-eficacitatea testării cardiace neinvazive

(CECaT) a comparat costurile și rezultatele a patru strategii neinvazive (SPECT, rezonanță magnetică cardiacă, ecocardiografie de stres și cateterizare) la 898 de pacienți cu cateterism planificat.⁸¹ În general, ratele de cateterizare au fost reduse cu 20% până la 25% prin utilizarea testelor neinvazive. S-a constatat că SPECT de stres reduce costurile în comparație cu RM cardiacă și ecocardiografia cu o probabilitate mai mare de 70% de a fi rentabil în simulările bootstrap. În comparație cu o strategie de cateterizare directă, SPECT a fost mai mică cu peste 500 de lire sterline. Acest lucru a confirmat în continuare concluziile END conform cărora utilizarea SPECT într-o strategie de testare a fost potențial o economie de costuri.

Studiul menționat anterior privind perfuzia miocardică și rolurile imagistice ale anatomiei coronariene în boala coronariană (SPARC) a raportat, de asemenea, date economice care compară rentabilitatea angiografiei coronariene computerizate (CCTA), SPECT și PET.⁸² Pacienții din brațul PET au avut cele mai mari costuri în aval în cei 2 ani de urmărire (6647 USD per pacient), CCTA având costuri intermediare (4909 USD per pacient) și SPECT cel mai puțin (3695 USD per pacient). Într-un model analitic decizional care compară CCTA cu SPECT, raportul cost-eficacitate incremental a fost de 11.700 USD pe an de viață economisit.

În cele din urmă, studiul PROMISE, o comparație prospectivă a rezultatelor strategiilor de CCTA versus testarea funcțională (testare pe bandă de alergare, ecocardiografie de stres, SPECT), a comparat, de asemenea, consecințele economice ale acestor strategii.⁸³ În ciuda costurilor mai mici de testare și a eficienței sporite a utilizării cateterismului după CCTA, nu a existat nicio diferență semnificativă în costurile totale ale îngrijirii după CCTA în comparație cu testarea funcțională. Aceste rezultate s-au datorat utilizării mai mari a cateterizării și revascularizării după utilizarea CCTA în comparație cu testarea funcțională.

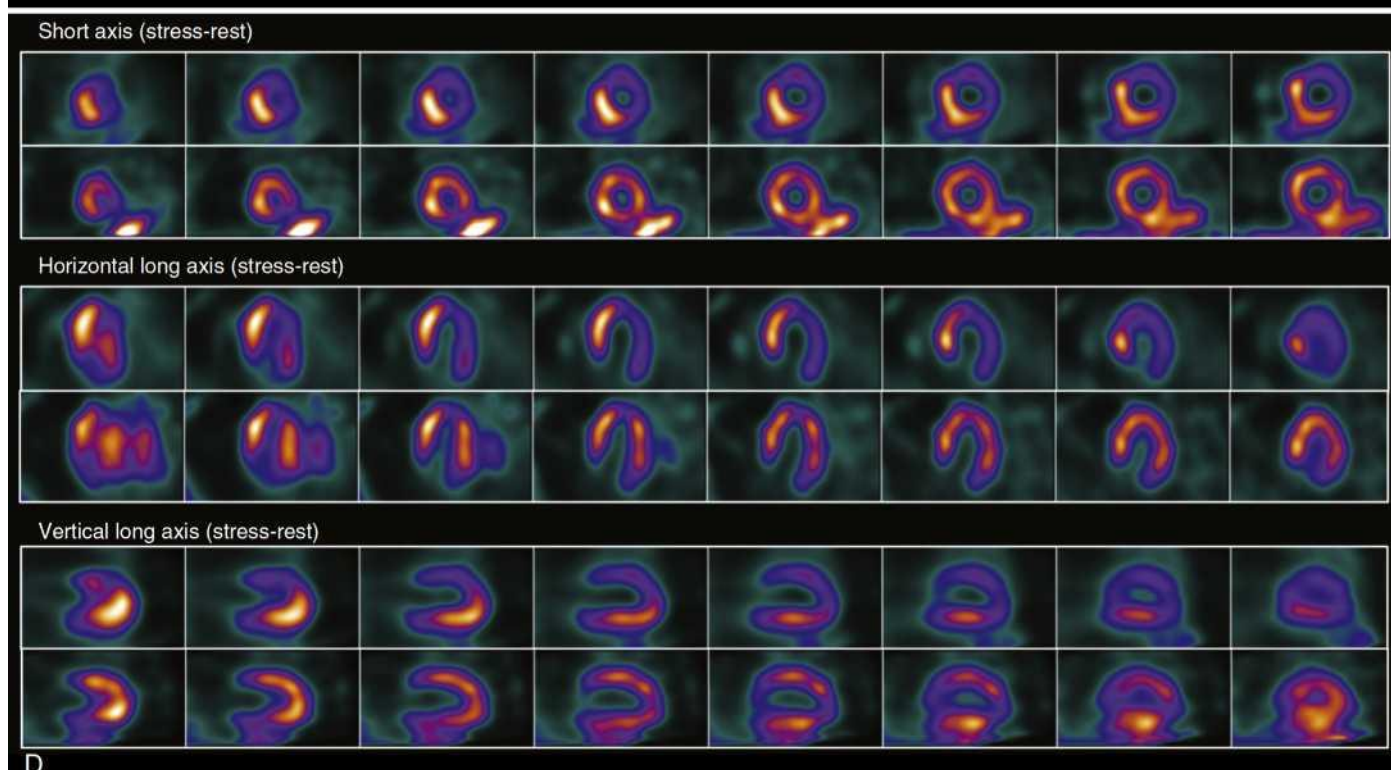
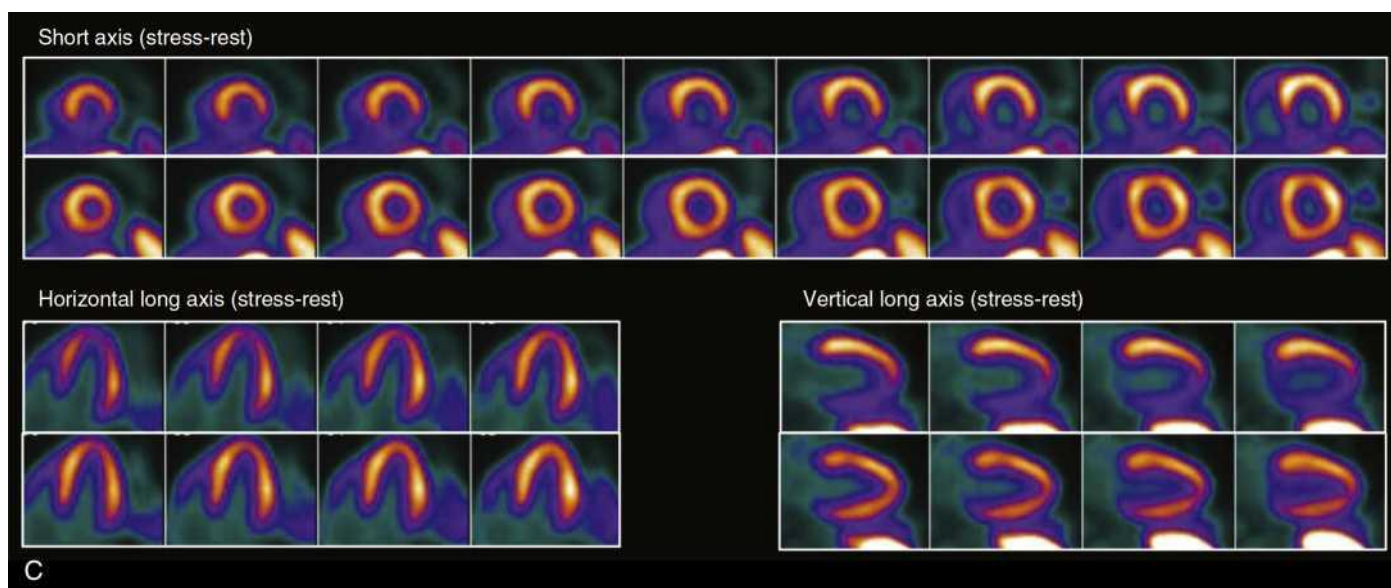


SMOCHIN. 12.19 (A) Bărbat de 72 de ani cu hipertensiune arterială și hipercolesterolemie, care prezintă angină pectorală atipică, fără BC anterioare. ECG normal de repaus. Testul de efort la efort (ETT) a evidențiat o toleranță excelentă la efort fără simptome sau anomalii ECG. Imaginile de perfuzie de stres nu dezvăluie defecte de perfuzie. Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost de 65%.

- Probabilitate pre-ETT de CAD: mare.
- Probabilitate post-ETT/pre-SPECT de CAD: intermediară.
- Probabilitate post-SPECT de CAD: scăzută.
- Risc post-SPECT de deces cardiac: scăzut.
- Beneficiu potențial al revascularizării: niciunul, risc crescut cu revascularizare.

(B) O femeie de 55 de ani cu diabet zaharat și hipertensiune arterială, prezentând angină atipică. ECG de repaus a arătat anomalii ușoare ale undei ST-T. ETT a evidențiat toleranță corectă la efort cu dispnee și modificări nedidiagnostice ale segmentului ST. Imaginile de perfuzie de stres demonstrează un defect de perfuzie reversibil de mărime medie, de intensitate moderată, care implică pereții anteriori medii și apicali și pereții laterali apicali (9% miocard ischemic). Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost de 60%.

- Probabilitate pre-ETT de CAD: intermediară.
- Probabilitate post-ETT/pre-SPECT de CAD: intermediară.
- Probabilitate post-SPECT de CAD: mare.
- Risc post-SPECT de deces cardiac: scăzut.
- Beneficiu potențial al revascularizării: niciunul, posibil risc crescut cu revascularizare.

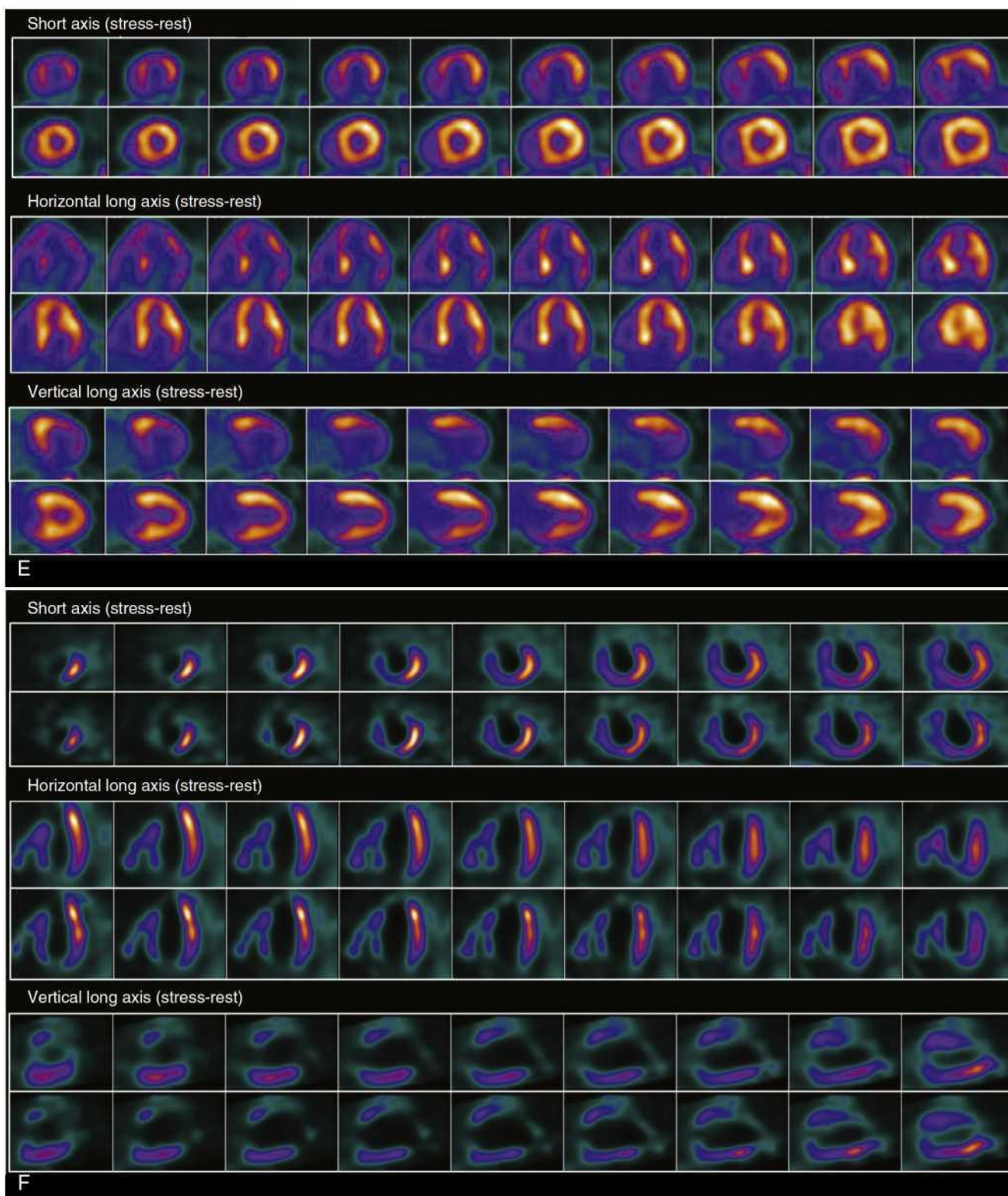


SMOCHIN. 12.19, continuare (C) Femeie de 72 de ani cu hipertensiune arterială și hipercolesterolemie, care prezintă dispnee. ECG de repaus a arătat bloc de ramură stângă. Un test de stres vasodilatator nu a evidențiat niciun simptom sau modificări ECG. Imaginile de perfuzie la stres demonstrează un defect de perfuzie de mărime medie, de intensitate severă pe tot pereții inferoseptali inferiori și bazali, prezentând reversibilitate completă (aproximativ 15% ischemic miocard). Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost de 72%.

- Probabilitate pre-ETT de CAD: mare.
- Probabilitate post-ETT/pre-SPECT de CAD: mare.
- Probabilitate post-SPECT de CAD: mare.
- Risc post-SPECT de deces cardiac: intermediar spre ridicat.
- Beneficiu potențial al revascularizării: posibil risc redus cu revascularizare.

(D) Un bărbat în vârstă de 63 de ani cu antecedente de diabet zaharat, hipertensiune arterială și bypass coronarian anterior (CABG) care prezintă angină tipică. ECG de repaus a arătat anomalii ușoare ale undei ST-T. ETT a evidențiat o toleranță bună la efort cu angina pectorală indusă de stres și modificări ECG ischemice. Imaginile de perfuzie la stres demonstrează un defect mare de perfuzie de intensitate severă pe tot pereții anteriori, anterolaterali și inferolaterali, prezentând o reversibilitate aproape completă (aproximativ 25% miocard ischemic). Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost de 57% în repaus și scade la 52% după stres.

- Probabilitate pre-ETT de ischemie: intermediară.
- Probabilitate de ischemie post-ETT/pre-PET: mare.
- Probabilitate de ischemie post-PET: mare.
- Risc post-PET de deces cardiac: mare.
- Beneficiu potențial al revascularizării: riscul probabil redus cu revascularizare.



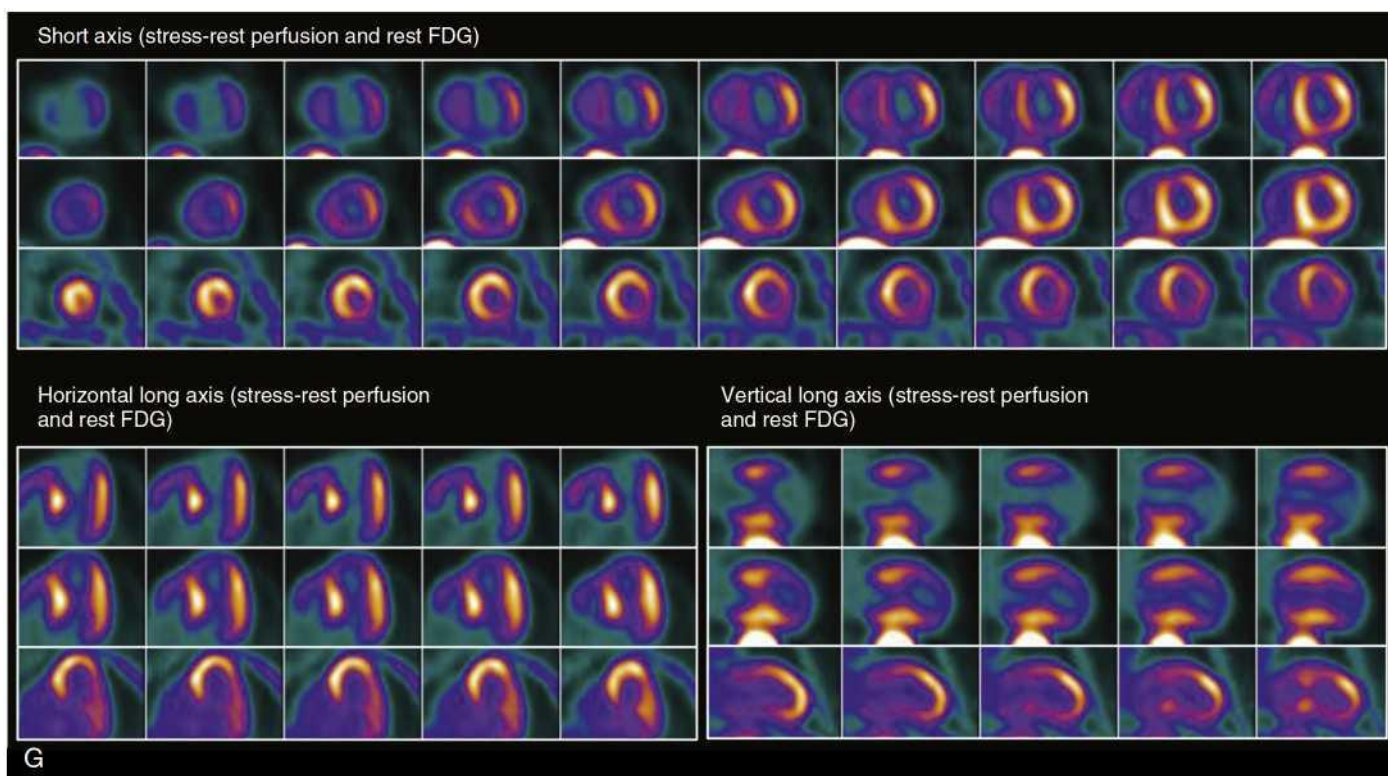
SMOCHIN. 12.19, continuare (E) Un bărbat de 51 de ani care prezintă antecedente de hipertensiune arterială, hipercolesterolemie și intervenție coronariană percutanată anterioară (ICP), prezentând dispnee. ECG de repaus a arătat blocaj de ramură dreaptă și anomalii ale undei ST-T. Un test de stres vasodilatator a evidențiat dispnee și a fost fără modificări ECG. Imaginile de perfuzie la stres demonstrează o dilatare tranzitorie a cavității și o absorbție ușor crescută a radiotrazorului în timpul stresului. Există un defect de perfuzie de mărime medie, de intensitate severă pe tot pereții inferiori și inferoseptali, prezentând reversibilitate completă. În plus, există un defect de perfuzie de mărime medie, de intensitate moderată, care implică pereții mijloci-anterior și anteroseptali, toate segmentele apicale ale VS și apexul VS, prezentând de asemenea o reversibilitate aproape completă. În general, există > 30% ischemie miocardului. Frația de ejeție a ventriculului stâng a fost de 37% în repaus și a scăzut la 26% după stres.

- Probabilitate pre-ETT de ischemie: mare.
- Probabilitate de ischemie post-ETT/pre-SPECT: mare.
- Probabilitate post-SPECT de ischemie: mare.
- Risc post-SPECT de deces cardiac: mare.
- Beneficiu potențial al revascularizării: riscul probabil redus cu revascularizare. Având în vedere FEVS redusă, beneficiul absolut asociat cu revascularizarea la acest pacient ar fi mai mare decât la pacientul prezentat în Fig. 12.19D.

(F) Un bărbat de 66 de ani care prezintă antecedente semnificative pentru CABG anterioară și infarcte miocardice multiple, prezentând simptome de insuficiență cardiacă. ECG de repaus a arătat bloc de ramură stângă. Un test de stres vasodilatator a evidențiat dispnee și fără modificări ECG. Imaginile de perfuzie de stres demonstrează o dilatare severă a VS atât pe imaginile de stres, cât și pe cele de repaus. Există un defect mare de perfuzie de intensitate severă în pereții anterolaterali, anteriori și septali și pe apexul VS, care este fixat (> 30% miocard cicatrizat). FEVS a fost de 22% post-stres.

- Probabilitate pre-ETT de ischemie: intermediară.
- Probabilitate de ischemie post-ETT/pre-SPECT: intermediară.
- Probabilitatea de ischemie post-SPECT: scăzută.

- Risc post-SPECT de deces cardiac: mare.
- Beneficiu potențial al revascularizării: probabil risc crescut cu revascularizare.



SMOCHIN. 12.19, continuare (G) O femeie de 62 de ani cu antecedente de PCI și infarct miocardic, prezentând simptome de insuficiență cardiacă și posibilă angină atipică. ECG de repaus a arătat întârziere nespecifică a conducerii intraventriculare și anomalii ale undei ST-T. Un test de stres vasodilatator nu a evidențiat niciun simptom sau modificări ECG. Sunt prezentate imagini de la o scanare PET, inclusiv perfuzia și metabolismul miocardic de repaus la stres (FDG). Imaginile de perfuzie de stres demonstrează un defect mare de perfuzie de intensitate severă în pereții medii anteriori și septali, segmentele apicale ale VS și apexul VS, prezentând reversibilitate parțială moderată. Imaginile FDG demonstrează o absorbție relativ conservată a glucozei în toate segmentele LV hipoperfuzate (nepotrivire perfuzie-metabolism). Este prezentă și dilatația ischemică tranzitorie post stres. În general, constatările sunt în concordanță cu un teritoriu mare de ischemie combinată indusă de stres și miocard hibernant pe întreg teritoriul LAD mijlociu care implică > 20% din miocardul LV. LVEF a fost de 46% în repaus și a scăzut la 33% la stres maxim.

- Probabilitate pre-ETT de ischemie: intermediară.
- Probabilitate de ischemie post-ETT/pre-SPECT: intermediară.
- Probabilitate post-SPECT de ischemie: mare.
- Risc post-SPECT de deces cardiac: mare.
- Beneficiu potențial al revascularizării: riscul probabil redus cu revascularizare.

Aceste rezultate sugerează că utilizarea testelor funcționale nu este intrinsec mai puțin rentabilă decât imagistica anatomică la pacienții cu suspectare de CAD. Literatura de până acum - sugerează că utilizarea radionuclidului de stres MPI este o abordare rentabilă pentru evaluarea pacientului cu CAD cunoscută sau suspectată.

GESTIONAREA EXPUNERII LA RADIAȚII DIN IMAGINAREA RADIONUCLIDELOR

Imagistica cu radionuclizi expune pacienții la radiații ionizante. Există o preocupare tot mai mare cu privire la potențialele efecte dăunătoare ale radiațiilor ionizante asociate cu imagistica cardiacă. „Doza efectivă” este o măsură utilizată pentru a estima doza de radiație absorbită și este exprimată în milisieverts (mSv). Este important de înțeles că măsurarea dozei eficiente de radiații asociată cu studiile imagistice de diagnosticare este complexă, imprecisă și adesea are ca rezultat estimări diferite, chiar și în rândul experților. Doza eficientă dintr-o scanare SPECT MPI tipică variază între aproximativ 4 mSv și 11 mSv, în funcție de protocolul și tipul de scanner utilizat, în timp ce cea pentru o scanare tipică PET MPI este mai mică, aproximativ 2,5 mSv până la 4 mSv. Prin comparație, doza medie pentru angiografia coronariană invazivă este de aproximativ 7 mSv, iar expunerea la radiațiile de fond în Statele Unite se ridică la aproximativ 3 mSv anual. În studiile epidemiologice, riscul crescut de cancer nu a fost observat în mod consecvent la doze eficiente „scăzute”

mai mici de 100 mSv eliberate la doze mici (adică, de-a lungul multor ani, ca la majoritatea pacienților supuși imagistică medicală). Deoarece estimarea riscului de cancer atribuibil pe parcursul vieții după studiile cu doze mici de radiații este dificilă, măsurătorile activării căilor de răspuns la deteriorarea ADN-ului au apărut ca un marker surrogat al daunelor ADN. Studiile anterioare au găsit o corelație puternică între numărul de rupturi dublu catenare ale ADN-ului și gradul de fosforilare al proteinelor implicate în căile de răspuns la deteriorarea ADN-ului după expunerea pacienților la doze mari de radiații (> 100 mSv) într-o manieră dependentă de doză. Cu toate acestea, activarea căilor de răspuns la deteriorarea ADN-ului a fost mai variabilă. Într-adevăr, datele din 2014 sugerează că majoritatea pacienților supuși SPECT MPI de rutină nu au modificări semnificative în fosforilarea proteinelor marker de deteriorare a ADN-ului și nici nu prezintă modificări semnificative în expresia ARNm a genelor de răspuns la deteriorarea ADN-ului în limfocitele T circulante colectate după injectarea de doze standard de agenți de perfuzie marcați cu ^{99m}Tc .⁸⁴ În schimb, majoritatea, dacă nu toți, pacienții supuși cateterismului cardiac prezintă niveluri crescute de markeri proteici ai leziunilor ADN.⁸⁴ Această diferență în răspunsul biologic poate fi legată de faptul că pacienții supuși imagistică cu radionuclizi primesc doze de radiații fracționate cu intervale de timp de 60 până la 120 de minute între doze, după cum

spre deosebire de explozii scurte și continue de radiații pe o perioadă scurtă de timp (de obicei < 30 de minute).

Introducerea de noi abordări și tehnologii pentru radionuclizi MPI începând cu 2014 a deschis oportunități pentru reducerea semnificativă a dozei (adică > 50%) fără a compromite informațiile de diagnostic (Tabelul 12.6).⁸⁵

Din punct de vedere clinic, riscurile mici, dar potențiale ale radiațiilor din imagistica cu radionuclizi impun o evaluare a raportului risc/beneficiu la pacientul individual. În acest context, nu trebuie să nu ținem cont de riscurile de a pierde informații importante de diagnostic prin neefectuarea unui test (care ar putea influența managementul și rezultatele pe termen scurt) pentru o preocupare teoretică de risc mic de malignitate pe termen lung. Înainte de a comanda orice test, în special unul asociat cu radiațiile ionizante, trebuie să ne asigurăm de caracterul adecvat al studiului și că beneficiile potențiale depășesc riscurile. Probabilitatea ca studiul luat în considerare să afecteze managementul clinic al pacientului trebuie abordată înainte de efectuarea testării. De asemenea, este important ca scanările de urmărire „de rutină” la persoanele asimptomatice să fie evitate.

OPORTUNITĂȚI PENTRU IMAGINI MOLECULARE
ȚINTE

Utilizarea imaginilor pentru a studia biologia și a descoperi biomarkeri ai bolii umane oferă o fereastră prin care putem fenotipiza boala in vivo, oferind astfel o oportunitate pentru diagnosticarea precoce a bolii și evaluarea valorii potențiale a terapiilor noi. Deoarece nuanțele mecanismelor bolii și subtilitățile răspunsurilor la terapie sunt cheie pentru înțelegerea și tratarea bolii, imagistica moleculară se conturează ca un instrument esențial pentru dezvăluirea mecanismelor patologice și pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice. Important este că

multe dintre aceste instrumente sunt integrate încet în continuumul îngrijirii pacienților, ceea ce oferă o oportunitate unică de traducere clinică. Următoarea este o scurtă descriere a potențialelor aplicații ale imagistică moleculară în stabilirea bolii cardiace ischemice stabile.

Aplicații potențiale ale imagistică neuronală la
pacienții cu disfuncție VS

Există dovezi experimentale și clinice care susțin conceptul că activarea simpatică joacă un rol important ca potențial declanșator al aritmiilor ventriculare după IM.⁸⁶ Într-adevăr, IM și ischemia pot duce la denervație simpatică atât în zona de infarct cât și în zona peri-infarctului.²² Regiunile miocardice viabile, dar denervate, prezintă o scurtare suprasensibilă a perioadei refractare efective ca răspuns la perfuzia de norepinefrină și sunt mai vulnerabile la aritmii ventriculare. Aceste observații sugerează că imagistica directă a inervației simpatică cardiace poate avea un rol clinic important în stratificarea riscului pacienților după IM (Fig. 12.20).

Studiul Predicția evenimentelor ARritmice cu tomografie cu emisie de pozitroni (PAREPET) a fost conceput pentru a testa ipoteza că gradul de neomogenitate a inervației miocardice simpatică și/sau a miocardului în hibernare a crescut riscul de deces aritmic independent de funcția VS la pacienții cu cardiomiopatie ischemică (LVEF < 35%).²² Studiul a inclus 204 de pacienți care erau eligibili pentru defibrilator cardiac implantabil (ICD) de prevenție primară. Imagistica PET a fost utilizată pentru a cuantifica denervarea simpatică miocardiană (cu ¹¹C-hidroxiefedrina [HED]), perfuzia și metabolismul. Obiectivul principal

TABLE 12.6 Radiation Reduction Techniques for SPECT MPI Using ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals

TECHNIQUE	WHOLE-BODY EFFECTIVE DOSE	RELATIVE REDUCTION IN EFFECTIVE DOSE
Stress-only imaging with conventional gamma camera	~6-7 mSv	~30%
Half-dose stress-only imaging with new reconstruction techniques/collimators and a conventional gamma camera	~3-4 mSv	~60%
Half-dose rest-stress imaging with new reconstruction techniques/collimators and a conventional gamma camera	4-5 mSv	~50%
Low-dose stress-only imaging with CZT-equipped gamma cameras	~1-3 mSv	~80%
Low-dose rest-stress imaging with CZT-equipped gamma cameras	~4-5 mSv	~50%

CZT, Cadmium zinc telluride.

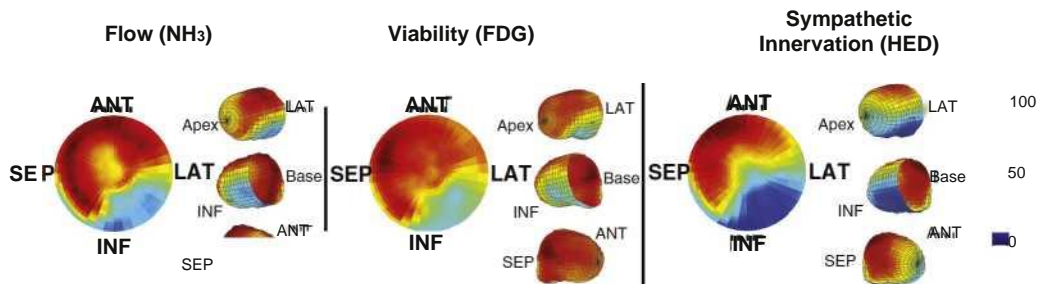


FIG. 12.20 Bullseye maps of myocardial perfusion (left), FDG viability (middle), and sympathetic innervation (right) in a patient who experienced sudden cardiac arrest (SCA). There is a large matched perfusion-metabolic defect involving the inferior and inferolateral walls, consistent with prior myocardial infarction. The ¹¹C-hydroxyephedrine (HED) images demonstrate a larger myocardial volume of sympathetic denervation (reduced HED uptake) compared to the scarred area. This mismatch between infarct size (reduced FDG) and the volume of sympathetic denervation (larger HED defect) has been identified as an imaging marker for ventricular arrhythmias. ANT, anterior; INF, inferior; LAT, lateral; SEP, septum. (Courtesy of Dr. James A. Fallavollita, University of Buffalo, New York.)

a fost stopul cardiac brusc definit ca moartea aritmică sau descărcarea ICD pentru fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară mai mare de 240 bătăi/min. Comparativ cu pacienții din cel mai de jos terț al denervației simplice cardiace evaluați prin HED PET, pacienții din cel mai înalt terț au prezentat o creștere de peste 6 ori a riscului de stop cardiac brusc. În analiza multivariabilă, amplexarea denervației simplice definite de PET, indicele volumului diastolic al VS și creatinina au fost semnificativ asociate cu riscul de stop cardiac brusc.

Descoperiri similare au fost raportate în studiul ADReView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure (ADMIRE-HF) folosind imagistica ^{123}I - m IBG, într-o cohortă mai eterogenă de pacienți cu insuficiență cardiacă ischemică și non-ischemică.²³ În acest studiu, pacienții cu un raport de număr inimă-mediastin (H/M) mai mare de 1,6 au avut un risc relativ mai scăzut de deces sau aritmii ventriculare. Într-o analiză auxiliară din 2015 a acestui studiu, scorurile m IBG au putut reclasifica riscul la un număr semnificativ de pacienți, indiferent dacă a fost utilizat cu un prag continuu sau binar.⁸⁷ Deși candidații ICD definiți de m IBG nu au putut fi identificați în această analiză, autorii au descoperit că numărul de vieți salvate la 100 de pacienți care au primit ICD (beneficiu absolut) a variat în funcție de valorile rezultatelor m IBG H/M, identificând astfel un rol potențial al acestui test în optimizarea cost-eficacității acestei intervenții. Rezultatele acestor studii clinice susțin ipoteza că aceste tehnici pot fi utile în identificarea pacienților cu risc suficient de scăzut de moarte subită cardiacă pentru a ghida terapia ulterioară.

Imagistica aterosclerozei

Ateroscleroza este un alt domeniu de mare interes în utilizarea

biomarkerilor de imagistică moleculară țintită, în special în studiile cu medicamente. Deși imagistica anatomică (invasivă și neinvazivă) și funcțională au fost utilizate în mod tradițional în studiile de ateroscleroză, tehnicile imagistice țintite au apărut ca markeri puternici ai proceselor moleculare și celulare direct implicate în patobiologia acestei boli. Imagistica clinică a constituenților plăcii este o provocare deoarece volumul plăcii de interes în arterele coronare și carotide este mic și semnalul imagistic este încetșat de mișcare. Cu toate acestea, modalitățile imagistice cu sensibilitate ridicată (PET) și rezoluție înaltă - (IRM) au demonstrat cel mai mare succes pentru traducerea clinică, în special prin utilizarea hibridului PET/CT și, potențial, PET/IRM.⁸⁸

PET/CT este o abordare neinvazivă foarte sensibilă și promițătoare pentru imagistica aterosclerozei la om.⁸⁹ Motivul din spatele utilizării analogului de glucoză ^{18}F -FDG este că celulele inflamatorii active din ateromul uman, în special monocite/macrofage, prezintă activitate abolică și aviditate crescută pentru glucoză. Captarea crescută a FDG în plăcile aterosclerotice umane se localizează în principal în macrofage⁹⁰ și se corelează cu densitatea macrofagelor^{88, 91, 92} și caracteristicile anatomice cu risc ridicat ale plăcii aterosclerotice.^{91, 93, 94} Semnalul FDG pare să fie deosebit de îmbunătățit în cazul hipoxiei⁹⁵ și microvascularizarea plăcii crescute.^{88, 96} În plus, semnalul cantitativ FDG PET se corelează cu indici clinici ai riscului cardiovascular⁹⁷ și biomarkeri inflamatori circulanți.⁹⁸⁻¹⁰¹ Semnalul cantitativ vascular FDG PET a fost utilizat pe scară largă ca efect surogat pentru a testa efectele medicamentelor antiinflamatoare în studiile clinice.¹⁰²⁻¹⁰⁹ FDG PET este utilizat în mod activ ca efect surogat în multe studii în curs de desfășurare a aterosclerozei. Mai recent, alți

Imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi, o tehnică de lungă practică care examinează perfuzia miocardică VS sau -viabilitatea, precum și funcția VS, a fost validată pe larg în ceea ce privește caracteristicile sale de diagnostic, prognostic și rentabilitate. Mai recent, datele au sugerat că poate avea, de asemenea, un rol în prezicerea pacienților care pot beneficia de abordări terapeutice specifice după testare. Utilizarea pe scară mai largă a PET MPI cu caracteristicile sale de performanță îmbunătățite va crește probabil și mai mult valoarea acestei modalități. Capacitatea sa de a defini cu precizie CFR îmbunătățește acuratețea testării și poate extinde aplicațiile sale potențiale. Evoluțiile în curs în imagistica neuronală, moleculară și ateroscleroză promit căi viitoare pentru această modalitate.

Referințe

- Henzlava MJ, Cerqueira MD, Hansen CL și colab.: Ghidurile de imagistică ASNC pentru procedurile de cardiologie nucleară. Protocoale de stres și traseoare. <https://www.asnc.org/imageuploads/ImagingGuidelinesStressProtocols021109pdf>, 2009.
- Murthy VL, Di Carli MF: Cuantificarea non-invasivă a disfuncției vasculare coronare pentru diagnosticul și managementul bolii coronariene, *J Nucl Cardiol* 19:1060-1072, 2012. test 1075.
- Gould KL: Fluxul coronar depășește anatomia coronariană? *JACC Cardiovasc Imaging* 2:1009-1023, 2009.
- Tilkemeier PL, Cook CD, Grossman GB și colab.: Ghidurile de imagistică ASNC pentru procedurile de cardiologie nucleară. Raportarea standardizată a perfuziei și funcției miocardice cu radionuclizi. <https://www.asnc.org/imageuploads/ImagingGuidelinesReportingJuly2009pdf>, 2009.
- Beller GA, Heede RC: Imagistica SPECT pentru detectarea bolii coronariene și determinarea prognosticului prin evaluarea neinvazivă a perfuziei miocardice și a viabilității miocardice, *J Cardiovasc Transl Res* 4:416-424, 2011.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary bolid: the Task Force on the management of stable coronary artery disease al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 34:2949-3003, 2013.
- Acampa W, Gaemperli O, Gimelli A, et al.: Document Reviewers. Rolul stratificării riscului prin SPECT, PET și imagistica hibridă în ghidarea managementului pacienților stabili cu boală cardiacă ischemică: grupul de experți al comitetului cardiovascular EANM și EACVI, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:1289-1298, 2015.
- Danad I, Uusitalo V, Kero T și colab.: Evaluarea cantitativă a perfuziei miocardice în detectarea bolii coronariene semnificative: valorile limită și acuratețea diagnosticului de imagistica PET cantitativă ([15O]H₂O, *J Am Coll Cardiol* 64:1464-1475, 2014.
- Johnson NP, Gould KL: Baza fiziologică pentru angina pectorală și modificarea segmentului ST, pragurile verificate prin PET ale perfuziei miocardice de stres cantitativ și rezervei de flux coronarian, *JACC Cardiovasc Imaging* 4:990-998, 2011.
- Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M și colab.: Tomografia cu emisie de pozitroni cardiace/tomografie computerizată detectează cu acuratețe boala coronariană semnificativă din punct de vedere anatomic și funcțional, *Circulation* 122:603-613, 2010.
- Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, et al.: Rezerva de flux coronarian conservată exclude efectiv boala coronariană cu risc ridicat pe angiografie, *J Nucl Med* 55:248-255, 2014.
- Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K și colab.: Cuantificarea rezervei de flux miocardic folosind tomografia cu emisie de pozitroni cu rubidiu-82 facilitează detectarea bolii coronariene multivasale? *J Nucl Cardiol* 19:670-680, 2012.
- Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T și colab.: Predicția evenimentelor cardiovasculare pe termen scurt utilizând cuantificarea rezervei globale de flux miocardic la pacienții trimiși pentru imagistica clinică de perfuzie 82Rb PET, *J Nucl Med* 52:726-732, 2011.
- Herzog BA, Husmann L, Valenta I și colab.: Valoarea prognostică pe termen lung a tomografiei cu emisie de pozitroni cu perfuzie miocardică cu ^{13}N -amoniac, valoarea adăugată a rezervei de flux coronarian, *J Am Coll Cardiol* 54:150-156, 2009.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR și colab.: Asocierea între disfuncția vasculară coronariană și mortalitatea cardiacă la pacienții cu și fără diabet zaharat, *Circulation* 126:1858-1868, 2012.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR și colab.: Evaluare îmbunătățită a riscului cardiac cu măsuri neinvazive ale rezervei de flux coronarian, *Circulation* 124:2215-2224, 2011.
- Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL și colab.: Rezerva globală a fluxului coronarian este asociată cu evenimente cardiovasculare adverse independent de severitatea angiografică luminală și modifică efectul revascularizării precoce, *Circulation* 131:19-27, 2015.
- Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink HM, et al.: Comparatie între valoarea prognostică a funcției ventriculare stângi și rezerva de perfuzie miocardică la pacienții cu boală cardiacă ischemică, *J Nucl Med* 50:214-219, 2009.
- Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA și colab.: Afectarea rezervei de flux miocardic pe imagistica tomografică cu emisie de pozitroni cu rubidiu-82 prezice rezultate adverse la pacienții evaluați pentru ischemie miocardică, *J Am Coll Cardiol* 58:740-748, 2011.
- Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamaki R: Tomografia cu emisie de pozitroni cardiace, *J Am Coll Cardiol* 54:1-15, 2009.
- Di Carli MF, Hachamovitch R: Noua tehnologie pentru evaluarea neinvazivă a bolii coronariene, *Circulation* 115:1464-1480, 2007.
- Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi Jr AJ și colab.: Denervarea simpatică miocardică regională prezice riscul de stop cardiac brusc în cardiomiopatia ischemică, *J Am Coll Cardiol* 63:141-149, 2014.

agenți imagistici țintiți noi au fost utilizați cu PET pentru a caracteriza inflamația ¹¹⁰⁻¹¹⁵ și alte aspecte ale biologiei plăcilor, inclusiv neoangiogeneza ¹¹⁶ și microcalcificări, ¹¹⁷ precum și complicații ale aterosclerozei ¹¹⁸ la animale de experiment și la oameni.

REZUMAT

23. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al.: ADMIRE-HF Investigators. Imagistica miocardică cu iod-123 meta-iodobenzilguanidină și evenimente cardiace în insuficiența cardiacă. Rezultatele - studiului prospectiv ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) *J Am Coll Cardiol* 55:2212-2221, 2010.
24. Sasano T, Abraham MR, Chang KC și colab.: Inervația simpatică anormală a miocardului viabil și substratul tahicardiei ventriculare după infarctul miocardic, *J Am Coll Cardiol* 51:2266-2275, 2008.
25. Dorbala S, Di Carli MF: Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management , *Semin Nucl Med* 44:344-357, 2014.
26. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al.: American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task F ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease Criteria de utilizare a Colegiului American de Cardiologie adecvată: Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons, *J Am Coll Cardiol* 61:620-641:4.
27. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.: Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA ghid privind evaluarea riscului cardio vascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* , 12014:4.
28. Secretariatul MA: Tomografia computerizată cu emisie unică de fotoni pentru diagnosticul bolii coronariene: o analiză bazată pe dovezi, *Ont Health Technol Assess Ser [internet]* 10:1-64, 2010.
29. McArdle BA, Dowsley TF, deKemp RA, et al.: Are rubidium-82 PET are o acuratețe superioară imagistică de perfuzie SPECT pentru diagnosticul bolii coronariene obstructive? O revizuire sistematică și meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 60:1828-1837, 2012.
30. Parker MW, Iskandar A, Limone B și colab.: Precizia diagnostică a tomografiilor cu emisie de pozitroni cardiace versus tomografiile computerizată cu emisie de fotoni unici pentru boala arterei coronariene: o meta-analiză bivariată, *Circ Cardiovasc Imaging* 5: 700-707, 2012.
31. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, et al.: EVINCI Study Investigators. Detectarea bolii coronariene semnificative prin imagistica anatomică și funcțională neinvazivă, *Circ Cardiovasc Imaging* 8, 2015.
32. TakxRA, Blomberg BA, El Aidi H și colab.: Acuratețea diagnosticului imagistic de perfuzie miocardică de stres în comparație cu angiografia coronariană invazivă cu meta-analiză cu rezervă fracțională de flux, *Circ Cardiovasc Imaging* 8, 2015.
33. Dolor RJ, Patel MR, Melloni C, et al.: Tehnologiile noninvazive pentru diagnosticul bolii coronariene la femei , Rockville, MD, 2012.
34. MurthyVL, Naya M, Taqueti VR și colab.: Efectele sexului asupra disfuncției microvasculare coronariene și a rezultatelor cardiace, *Circulation* 129:2518-2527, 2014.
35. Hachamovitch R, Di Carli MF: Metode și limitări ale evaluării noilor teste noninvazive: partea I: validarea bazată pe anatomie a testării noninvazive, *Circulation* 117:2684-2690, 2008.
36. Chang SM, Nabi F, Xu J și colab.: Scorul de calcul al arterei coronare și imagistica de perfuzie miocardică de stres oferă o predicție independentă și complementară a riscului cardiac, *J Am Coll Cardiol* 54:1872-1882, 2009.
37. Uebles C, Becker A, Grieshammer I, și colab.: Stable coronary artery disease: prognostic value of myocardial perfusion SPECT in relation to coronary calcium scoring-long-term follow-up, *Radiology* 252:682-690, 2009.
38. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al.: Ghidurile ACC/AHA/ACP-ASIM pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă: rezumat și recomandări. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Iniției Task Force on Practice Guidelines (Comitet on Management of Patients with Chronic Stable Angina), *Circulation* 99:2829-2848, 1999.
39. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J și colab.: Colegiul American de Cardiologie. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: rezumat executiv: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane de Iniția Task Force on Practice Guidelines și Colegiului American al Medicilor, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică Cardiovasculară și Asociația Preventivă Cardiovasculară, Societatea de Angajare Cardiovasculară, Intervenției și Societatea Chirurgilor Toracici, *Circulație* 126:3097-3137, 2012.
40. Shaw LJ, Iskandrian AE: Valoarea prognostică a perfuziei miocardice cu perfuzie SPECT, *J Nucl Cardiol* 11:171-185, 2004.
41. Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, și colab.: Valoarea prognostică incrementală a imagistică a perfuziei miocardice cu tomografie cu emisie de pozitroni Rb-82 cu control asupra variabilelor clinice și a FEVS de repaus, *JACC Cardiovasc Imaging* 2:846-854, 2009.
42. Kay J, Dorbala S, Goyal A și colab.: Influența sexului asupra stratificării riscului cu perfuzie miocardică de stres Rb-82 tomografie cu emisie de pozitroni: rezultate din Registrul multicentric de prognoză PET (Tomografie cu emisie de pozitroni), *J Am Coll Cardiol* 62:1866-1876, 2013.
43. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al.: Valoarea prognostică a tomografiilor cu emisie de pozitroni de perfuzie miocardică de stres: rezultate dintr-un registru observațional multicentric, *J Am Coll Cardiol* 61:176-184, 2013.
44. Chang SM, Nabi F, Xu J și colab.: Imagistica de fuziune a miocardului standard de stres/repauș: mortalitatea similară a pacientului cu expunere redusă la radiații, *J Am Coll Cardiol* 55:221-230, 2010.
45. Duvall WL, Hiensch RJ, Levine EJ și colab.: Prognosticul unui studiu normal SPECT MPI doar pentru stres TI-201, *J Nucl Cardiol* 19:914-921, 2012.
46. Edenbrandt L, Ohlsson M, Tragardh E: Prognoza pacienților fără defecte de perfuzie cu și fără studiu de repaus în ohrăgrafia de perfuzie miocardică, *EJNMMIRes* 3:58, 2013.
47. Duvall WL, Wijetunga MN, Klein TM și colab.: Prognosticul unui studiu de imagistică de perfuzie miocardică Te-99m, numai stres normal, *J Nucl Cardiol* 17:370-377, 2010.
48. AcampaW, Petretta M, Cuocolo R, și colab.: Perioada de garanție a imagistică a perfuziei miocardice de stres normal la pacienții cu diabet: o analiză a scorului de propensitate, *J Nucl Cardiol* 21:50-56, 2014.
49. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM și colab.: Implicațiile prognostice ale tomografiilor computerizate cu emisie de foton unic de perfuzie miocardică la vârstnici, *Circulation* 120:2197-2206, 2009.
50. Johnson NP, Schimmel Jr DR, Dyer SP și colab.: Supraviețuirea prin modalitatea de stres la pacienții cu un studiu normal de perfuzie miocardică, *Am J Cardiol* 107:986-989, 2011.
51. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, et al.: Interrelația de coronară calcification, myocardial ischemia , and outcomes in patients with intermediate probability of coronary artery disease: a combinat positron emission tomography/computed tomography study, *Circulation* 117:1693-1708, 2008.
52. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Agade-Bruix S, et al.: Perioade de garanție pentru stresul normal de perfuzie miocardică SPECT, *J Nucl Cardiol* 22:44-54, 2015.
53. Rozanski A, Gransar H, Min JK, și colab.: Mortalitatea pe termen lung după efort normal de perfuzie miocardică SPECT în funcție de factorii de risc de boală coronariană, *J Nucl Cardiol* 21:341-350, 2014.
54. Schinkel AF, Boiten HJ, van der Sijde JN, et al.: 15-year outcome after normal exercise ^{99m} Tc-sestambi miocardic perfuzie imagistică: care este durata riscului scăzut după o scanare normală? *J Nucl Cardiol* 19:901-906, 2012.
55. Taqueti VR, Di Carli MF: Imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi pentru evaluarea pacienților cu boală coronariană cunoscută sau suspectată în era imagistică cardio-vasculară multimodală, *Prog Cardiovasc Dis* 57:644-653, 2015.
56. Chow BJ, Dorbala S, Di Carli MF, și colab.: Valoarea prognostică a imagistică de perfuzie miocardică PET la pacienții obezi, *JACC Cardiovasc Imaging* 7:278-287, 2014.
57. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD și colab.: Un scor prognostic pentru predicția riscului de mortalitate cardiacă după scintigrafie de perfuzie miocardică de stres cu adenozină, *J Am Coll Cardiol* 45:722-729, 2005.
58. Murthy VL, Naya M, Foster CR și colab.: Disfuncție vasculară coronariană și prognostic la pacienții cu boală renală cronică, *JACC Cardiovasc Imaging* 5:1025-1034, 2012.
59. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL și colab.: Interacțiunea rezervei de flux coronarian afectat și leziunea cardiomiocitelor asupra rezultatelor cardiovasculare adverse la pacienții fără boală coronariană evidentă, *Circulation* 131:528-535, 2015.
60. Naya M, Murthy VL, Foster CR și colab.: Interacțiunea prognostică a calcificării arterei coronare și a disfuncției vasculare subiacente la pacienții cu suspiciune de boală coronariană, *J Am Coll Cardiol* 61:2098-2106, 2013.
61. Schulman-Marcus J, Boden WE: A PROMISE a îndepliniri că evaluările calității vieții oferă o valoare sporită managementului bolii coronariene, *Circulation* 133:1989-1991, 2016.
62. Schoenhagen P, Hachamovitch R: Evaluarea impactului clinic al imagisticii cardiovasculare: este relevantă o paradigmă de stratificare bazată pe risc? *J Am Coll Cardiol* 61:185-186, 2013.
63. Hachamovitch R: Povara ischemiei în boala coronariană stabilă identifică în mod eficient candidații pentru revascularizare? Povara ischemiei în boala coronariană stabilă identifică în mod eficient candidații la revascularizare, *Circ Cardiovasc Imaging* 8, 2015. discuție 8.
64. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ și colab.: Impactul ischemiei și cicatricii asupra beneficiului terapeutic derivat din revascularizarea miocardică vs. terapie medicală în rândul pacienților supti - scintigrafiei de perfuzie miocardică de repaus la stres, *Eur Heart J* 32:1012-1024, 2011.
65. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, și colab.: Investigatorii C. Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: rezultate din substudiul nuclear al studiului Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), *Circulation* 117:1283-12091, 2009.
66. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM și colab.: Impactul funcției ventriculare stângi și amploarea ischemiei și cicatricii prin imagistica de perfuzie miocardică de stres asupra prognosticului și reducerii riscului terapeutic la pacienții diabetici cu boală coronariană: rezultate din investigația de revascularizare a angioplastiei bypass 2 Diabetul (BARL0, 2D1896) 669, 2012.
67. Maron DJ, Stone GW, Berman DS, et al.: Este necesar cateterismul cardiac înainte de tratarea inițială a pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă? Rezultatele unui sondaj web al cardiologilor, *Am Heart J* 162:1034-1043, 2011. e13.
68. Nair SU, Ahlberg AW, Mathur S și colab.: Valoarea clinică a imagistică de perfuzie miocardică computerizată cu tomografie cu emisie de fotoni în stratificarea riscului cardiac la pacienții foarte vârstnici (>=80 de ani) cu suspiciune de boală coronariană, *J Nucl Cardiol* 19:244-255, 2012.
69. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA și colab.: Managementul pacientului după rezultatele imagistice cardiace noninvazive din SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease), *J Am Coll Cardiol* 59:462-474, 2012.
70. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, et al.: Predicția beneficiului terapeutic din procedurile de revascularizare miocardică: sunt necesare măsurătorile atât ale fracțiunii de ejeție a ventriculului stâng în repaus, cât și ale ischemiei miocardice induse de stres? *J Nucl Cardiol* 13:768-778, 2006.
71. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S și colab.: PROMISE Investigators. Rezultate ale calității vieții cu strategii de testare diagnostică anatomică versus funcțională la pacienții simptomatici cu suspiciune de boală coronariană: rezultate din studiul randomizat PROMISE, *Circulation* 133:1995-2007, 2016.
72. Mielnicku LM, Beanlands RS: Selecția ghidată de imagistică a pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică pentru revascularizare cu risc ridicat îmbunătățește identificarea celor cu cel mai mare beneficiu clinic? Selecția ghidată de imagistică a pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică pentru revascularizare cu risc ridicat îmbunătățește identificarea celor cu cel mai mare beneficiu clinic, *Circ Cardiovasc Imaging* 5:262-270, 2012. discuție 270.
73. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, și colab.: F-18-fluorodeoxiglucoză cu emisie de pozitroni tomografie asistată de management al pacienților cu disfuncție ventriculară stângă severă și suspectare de boală coronariană: un studiu randomizat, controlat (PARR-2), *J Am Coll Cardiol* , 5020207200
74. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA și colab.: Chirurgia de bypass coronarian la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, *N Engl J Med* 364:1607-1616, 2011.
75. Bonow RO, Maurer G, Lee KL și colab.: Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction, *N Engl J Med* 364:1617-1625, 2011.
76. Panza JA, Holly TA, Asch FM și colab.: Ischemie miocardică inducibilă și rezultate la pacienții cu boala coronariană și disfuncție ventriculară stângă, *J Am Coll Cardiol* 61:1860-1870, 2013.
77. Velazquez EJ: Selecția ghidată de imagistică a pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică pentru revascularizare cu risc ridicat îmbunătățește identificarea celor cu cel mai mare beneficiu clinic? Imagistica miocardică nu ar trebui să excludă pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică de la revascularizarea coronariană , *Circ Cardiovasc Imaging* 5:271-279, 2012. discuție 279.
78. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG și colab.: Carvedilol hibernant reversibil ischemia trial: marker of success investigators. Viabilitatea miocardică ca factor determinant al răspunsului fracției de ejeție la carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă (trial CHRISTMAS): studiu controlat randomizat, *Lancet* 362:14-21, 2003.
79. Ling LF, Marwick TH, Flores DR și colab.: Identificarea beneficiului terapeutic al revascularizării la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng: ischemie inducibilă versus miocardul hibernant, *Circ Cardiovasc Imaging* 6:363-372, 2013.
80. Des Prez RD, Shaw LJ, Gillespie RL și colab.: Declarația de informații a Societății Americane de Cardiologie Nucleară: cost-eficacitatea imagistică de perfuzie miocardică: un rezumat al literaturii recente , 2011.
81. Thom H, West NE, Hughes V, grupul de studiu CECA și colab.: Cost-eficacitatea RM car diovasculară inițială de stres, SPECT de stres sau ecocardiografie de stres ca test gate-keeper, în comparație cu angiografia coronariană invazivă inițială în investigarea și managementul pacienților cu durere toracică stabilă: rezultate pe termen mediu, aleatoriu ale BMJ CECA controlat. 4:e003419, 2014.
82. Hlatky MA, Shilane D, Hachamovitch R, Dicarli MF, anchetatorii SPARC: Rezultate economice în studiul perfuziei miocardice și a rolurilor de imagistică a anatomiei coronariene în registrul bolilor coronariene: studiul SPARC, *J Am Coll Cardiol* 63:1002-1008, 2014.
83. Mark, PROMISEecon.ppt . studii cliniceorg. 2016, 2016.
84. Lee WH, Nguyen P, Hu S și colab.: Activarea variabilă a căilor de răspuns la deteriorarea ADN-ului la pacienții supti imagistică a perfuziei miocardice prin tomografie computerizată cu emisie de un singur foton, *Circ Cardiovasc Imaging* 8:e002851, 2015.
85. Dey D, Slomka PJ, Berman DS: Realizarea expunerii la radiații la doze foarte mici în tomografia computerizată cardiacă, tomografia computerizată cu emisie de foton unic și tomografia cu emisie de pozitroni, *Circ Cardiovasc Imaging* 7:723-734, 2014.
86. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW și colab.: Stratificarea riscului pentru moartea subită cardiacă: starea curentă și provocări pentru viitor, *Eur Heart J* 35:1642-1651, 2014.
87. Hachamovitch R, Nutter B, Menon V, Cerqueira MD: Predicția riscului versus estimarea beneficiului potențial de supraviețuire folosind imagistica 123I -m IBG la pacienții cu disfuncție sistolică eligibili pentru implantarea defibrilatorului cardiac implantabil: analiza datelor din studiul prospectiv ADMIRE-HF, *Circ Cardiovasc Imaging*, *Circ Cardiovasc Imaging* 15.
88. Taqueti VR, Di Carli MF, Jerosch-Herold M, et al.: Creșterea microvascularizării și a meabilității vaselor asociate cu inflamația activă în ateromatele umane, *Circ Cardiovasc Imaging* 7:920-929, 2014.

89. Tarkin JM, Joshi FR, Rudd JH: Imagistica PET a inflamației în ateroscleroză, *Nat Rev Cardiol* 11:443-457, 2014.
90. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD și colab.: Imaging atherosclerotic plate inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, *Circulation* 105:2708-2711, 2002.
91. Figueroa AL, Subramanian SS, Cury RC și colab.: Distribuția inflamației în plăcile carotide aterosclerotice cu caracteristici morfologice cu risc ridicat: o comparație între activitatea tomografiei cu emisie de pozitroni, morfologia plăcii și histopatologie, *Circ Cardiovasc Imaging* 5:69-77, 2012.
92. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG și colab.: Imagistica in vivo cu tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucroză oferă o măsură neinvazivă a inflamației plăcii carotide la pacienți, *J Am Coll Cardiol* 48:1818-1824, 2006.
93. Graebe M, Pedersen SF, Hojgaard L și colab.: 18FDG PET și ecolucentă cu ultrasunete în plăcile de artere carotide, *JACC Cardiovasc Imaging* 3:289-295, 2010.
94. Silvera SS, Aidi HE, Rudd JH și colab.: Imagistica multimodală a activității și compoziției plăcii aterosclerotice folosind FDG-PET/CT și RMN în arterele carotide și femurale, *Atherosclerosis* 207:139-143, 2009.
95. Folco EJ, Sheikine Y, Rocha VZ, și colab.: Hipoxia, dar nu inflamația crește absorbția de glucoză în macrofagele umane: implicații pentru imagistica aterosclerozei cu tomografie cu emisie de pozitroni 2-deoxi-D-glucoză marcată cu 18fluor, *J Am Coll Cardiol* 58:602-611.
96. Pedersen SF, Graebe M, Hag AM și colab.: Densitatea microvaselor, dar nu neoangiogeneza este asociată cu absorbția 18F-FDG în plăcile carotide aterosclerotice umane, *Mol Imaging Biol* 14:384-392, 2012.
97. Noh TS, Moon SH, Cho YS și colab.: Relația dintre absorbția arterei carotide 18F-FDG cu proteina C reactivă și scorul de risc Framingham într-o cohortă mare de adulți asimptomatici, *J Nucl Med* 54:2070-2076, 2013.
98. Choi HY, Kim S, Yang SJ, și colab.: Asocierea adiponectinei, rezistenei și inflamației vasculare: analiză cu tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucroză, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:944-949, 2011.
99. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S și colab.: Relații între inflamația arterială regională, calcificarea, factorii de risc și biomarkeri: un studiu prospectiv de tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată cu fluorodeoxiglucroză, *Circ Cardiovasc Imaging* 2:107-115, 2009.
100. WuYW, Kao HL, Chen MF și colab.: Caracterizarea plăcilor folosind 18F-FDG PET/CT la pacienții cu ateroscleroză carotidiană și corelarea cu metaloproteinaza-1 matriceală, *J Nucl Med* 48:227-233, 2007.
101. Yoo HJ, Kim S, Park MS și colab.: Inflamație vasculară stratificată prin proteina C reactivă și nivelurile de colesterol din lipoproteinele cu densitate joasă: analiză cu 18F-FDG PET, *J Nucl Med* 52:10-17, 2011.
102. Elkhawad M, Rudd JH, Sarov-Blat L și colab.: Efectele inhibării proteinei kinazei activate de mitogen p38 asupra inflamației vasculare și sistemice la pacienții cu ateroscleroză, *JACC Cardiovasc Imaging* 5:911-922, 2012.
103. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, et al.: dal-PLAQUE Investigators. Siguranța și eficacitatea dalcetrapib asupra bolii aterosclerotice folosind imagistica multimodală neinvazivă nouă (dal-PLAQUE): un studiu clinic randomizat, *Lancet* 378:1547-1559, 2011.
104. Maki-Petaja KM, Elkhawad M, Cheriyan J și colab.: Terapia anti-tumoral necrosis factor-alpha reduce inflamația și rigiditatea aortei la pacienții cu artrită reumatoidă, *Circulation* 126:2473-2480, 2012.
105. Shaddinger BC, Xu Y, Roger JH și colab.: Agregarea trombocitară nemodificată de inhibarea fosfolipazei A(2) asociată lipoproteinei: rezultate dintr-un studiu in vitro și două studii randomizate de fază I, *PLoS One* 9:e83094, 2014.
106. Tahara N, Kai H, Ishibashi M și colab.: Simvastatin atenuează inflamația plăcii: evaluare prin tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucroză, *J Am Coll Cardiol* 48:1825-1831, 2006.
107. Tawakol A, Fayad ZA, Mogg R, și colab.: Intensificarea terapiei cu statine are ca rezultat o reducere rapidă a inflamației aterosclerotice: rezultatele unui studiu de fezabilitate cu tomografie cu emisie de pozitroni/fluorodeoxiglucroză-pozitroni multicentric, *J Am Coll Cardiol* 62:909-9137, .
108. Tawakol A, Singh P, Rudd JH și colab.: Efectul tratamentului timp de 12 săptămâni cu rilapladiu, un inhibitor de fosfolipază A2 asociat proteinei lipo, asupra inflamației arteriale, evaluată cu tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucroză, *J Am Coll Cardiol* 63:86-88, 2014.
109. WuYW, Kao HL, Huang CL și colab.: Efectele terapiei cu atorvastatină de 3 luni asupra inflamației arteriale, calcificării, țesutului adipos abdominal și biomarkerilor circulanți, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:399-407, 2012.
110. Bird JL, Izquierdo-Garcia D, Davies JR și colab.: Evaluarea cuantificării proteinei translocatoare ca instrument pentru caracterizarea sarcinii macrofagelor în ateroscleroza carotidă umană, *Atherosclerosis* 210:388-391, 2010.
111. LiX, Samnick S, Lapa C, et al.: 68Ga-DOTATATE PET/CT pentru detectarea inflamației arterelor mari: corelație cu 18F-FDG, sarcina de calciu și factorii de risc, *EJNMMI Res* 2:52, 2012.
112. Pugliese F, Gaemperli O, Kinderlerer AR, și colab.: Imaging of vascular inflammation with [11C]-PK11195 and positron emission tomography/computed tomography angiography, *J Am Coll Cardiol* 56:653-661, 2010.
113. Rominger A, Saam T, Vogl E, și colab.: Imagistica in vivo a activității macrofagelor în arterele coronare folosind 68Ga-DOTATATE PET/CT: corelație cu sarcina coronariană de calciu și factorii de risc, *J Nucl Med* 51:193-197, 2010.
114. Weissleder R, Nahrendorf M, Pittet MJ: Imaging macrophages with nanoparticles, *Nat Mater* 13:125-138, 2014.
115. Majmudar MD, Yoo J, Keliher EJ, și colab.: Imagistica PET/MR cu nanoparticule polimerice permite detectarea macrofagilor în plăcile aterosclerotice, *Circ Res* 112:755-761, 2013.
116. BeerAJ, Pelisek J, Heider P, și colab.: Imagistica PET/CT a expresiei integrinei **av β 3** în ateroscleroza carotidiană umană, *JACC Cardiovasc Imaging* 7:178-187, 2014.
117. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC și colab.: Tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorură 18F pentru identificarea plăcilor de ateroscleroză coronariană rupte și cu risc ridicat: un studiu clinic prospectiv, *Lancet* 383:705-713, 2014.
118. Ay I, Blasi F, Rietz TA și colab.: Imagistica moleculară in vivo a trombozei și trombolizei folosind o sondă tomografică cu emisie de pozitroni de legare a fibrinei, *Circ Cardiovasc Imaging* 7:697-705, 2014.
119. Kang X, Shaw LJ, Hayes SW și colab.: Impactul indicelui de masă corporală asupra mortalității cardiace la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată supuși tomografiilor computerizate cu perfuzie miocardică cu emisie unică de fotoni, *J Am Coll Cardiol* 47:1418-1426, 2006.
120. Sood N, Kazi FA, Lundbye JB și colab.: Stratificarea riscului CAD cu SPECT-MPI la femeile cu statut estrogen cunoscut, *J Nucl Cardiol* 19:330-337, 2012.



INTRODUCERE, 174

TOMOGRAFIE COMPUTERIZĂ
CARDIACĂ, 174

Protocoale imagistice, 174

Precizia angiografiei CT coronariene,
176Studii clinice randomizate pentru
evaluarea CTA coronariană 176

Imagistica pacienților cu bypass

Grefe și Stent 179

CTA coronariană și ischemie, 180

Imagistica plăcii coronariene
aterosclerotice, 182Imagistica de perfuzie miocardică CT,
184IMAGINI DE REZONANȚĂ MAGNETICĂ,
185

Secvențe și achiziție de imagini în RMN

cardiac 185

Detectarea ischemiei, 187

Viabilitatea și cicatricea miocardică, 188

Angiografie prin rezonanță magnetică,
191CT ȘI RMN: GHIDURI, 191 CONCLUZII,
191

REFERINȚE, 191

INTRODUCERE

Există multiple aspecte ale imagistică în contextul bolii arterei coronare. Pe de o parte, imagistica este utilizată pentru a identifica prezența stenozei de artere coronare, prin două abordări posibile. O abordare este de a vizualiza ischemia ca o consecință a leziunilor de artere coronare relevante din punct de vedere hemodinamic. În practica clinică, acest lucru se realizează cel mai frecvent prin ecocardiografie de stres, rezonanță magnetică cardiacă de stres sau tehnici de medicină nucleară (*imagistica funcțională*). Abordarea alternativă este vizualizarea directă a arterelor coronare și identificarea leziunilor aterosclerotice. Având în vedere dimensiunile mici și mișcarea rapidă a vaselor coronare, acest lucru este o provocare tehnică și necesită o combinație de rezoluție spațială mare, rezoluție temporală mare și capacitatea de a capta întregul curs complex al arborelui arterei coronare. Pe de altă parte, pe lângă simpla identificare a bolii coronariene, imagistica îndeplinește și alte necesități privind managementul pacienților, cum ar fi evaluarea funcției ventriculare stângi sau a leziunii și viabilității miocardice.

Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică cardiacă (CMR) joacă un rol din ce în ce mai important în evaluarea pacienților cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Aplicația principală a CT în contextul bolii coronariene cronice este angiografia CT coronariană, adică vizualizarea directă a lumenului arterei coronare pentru a exclude sau exclude stenozele arterei coronare. Grefele și stenturile bypass pot fi, de asemenea, evaluate, dar sunt semnificativ mai dificil de evaluat decât vasele coronare native. Într-o oarecare măsură, CT poate fi utilizată pentru a caracteriza placa coronariană aterosclerotică neobstructivă. Aceasta poate avea aplicații în contextul stratificării riscului, dar nu este încă o metodă cu aplicații clinice bine stabilite. Alte domenii în care se utilizează CT includ sprijinirea intervențiilor coronariene (în special pentru ocluziile cronice ale arterelor coronare totale) și identificarea ischemiei prin imagistica de perfuzie miocardică sau simularea rezervei de flux fracționat (FFR).

CMR nu este utilizat pentru vizualizarea arterelor coronare în aceeași măsură ca CT; mai degrabă, se concentrează pe imagistica miocardului. Imagistica de intensificare tardivă cu gadolinu este o tehnică fiabilă, de înaltă rezoluție, pentru a vizualiza și cuantifica cicatricea miocardică și pentru a o diferenția de țesutul miocardic viabil, în timp ce CMR de stres, de obicei după perfuzia de adenozină sau dobutamina, este o metodă precisă de identificare a ischemiei miocardice.

Ambele metode se completează reciproc în ceea ce privește evaluarea pacienților cu boală coronariană cronică cunoscută sau

suspectată. Au aplicație clinică pe scară largă și sunt ferm stabilite în ghidurile profesionale. Cu toate acestea, există provocări tehnice care pot afecta calitatea imaginii sau pot duce la interpretări greșite. Îngrijirea meticuloasă în pregătirea pacientului și achiziția imaginilor, precum și expertiza suficientă în interpretare, este, prin urmare, esențială pentru a maximiza beneficiul pacientului.

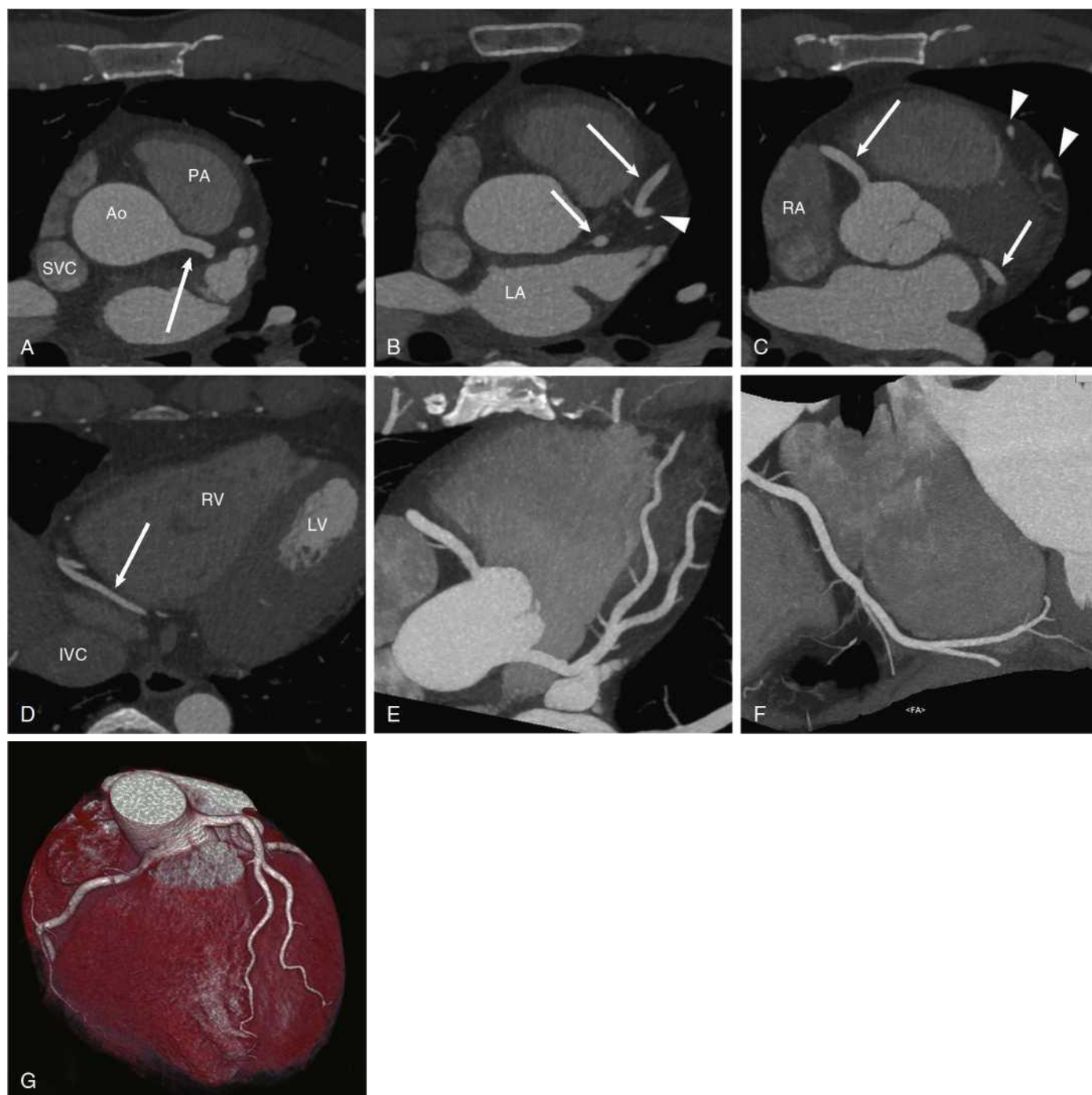
TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ CARDIACĂ

Protocoale imagistice

Tomografia computerizată cardiacă este utilizată cel mai frecvent pentru a vizualiza lumenul arterei coronare. Metoda este denumită *angiografie CT coronariană* sau *CTA coronariană*. Pentru a obține o rezoluție spațială și temporală suficientă, trebuie utilizate echipamente CT de ultimă generație și protocoale imagistice adecvate. În prezent, CT 64-slice este considerată cea mai avansată tehnologie pentru imagistica arterelor coronare.¹ Tehnologia mai nouă, cum ar fi tomograful cu sursă dublă sau scanerele de volum care au detectoare largi cu 256 sau 320 de rânduri de detectoare, oferă o calitate a imaginii îmbunătățită și mai robustă.

Seturile de date tipice pentru vizualizarea arterei coronare prin CT constau din aproximativ 200—300 de bucăți transaxiale cu o grosime de 0,5 mm până la 0,75 mm (Fig. 13.1). Interpretarea datelor se bazează pe manipularea interactivă a acestor seturi de date folosind o stație de lucru de procesare a imaginilor, îmbunătățită de instrumente de post-procesare, cum ar fi proiecțiile cu intensitate maximă și reconstrucțiile multiplanare. Redările tridimensionale, deși impresionante pentru vizualizarea inimii și a arterelor coronare, nu sunt precise pentru detectarea stenozei și nu joacă niciun rol în interpretarea datelor. În timp ce multe stații de lucru oferă reconstrucții pre-rendate care sunt menite să arate arterele coronare pe întreg parcursul lor, cititorii nu ar trebui să se bazeze doar pe astfel de instrumente automate de post-procesare. De fapt, recomandările oficiale impun ca cititorul să manipuleze datele originale și să nu se bazeze pe reconstrucții prestabilite de niciun fel.²

Există unele condiții pentru ca pacienții să fie potriviți pentru angiografia CT coronariană (Caseta 13.1). Foarte important, acestea includ capacitatea de a înțelege și de a urma comenzile de reținere a respirației, deoarece chiar și mișcarea respiratorie ușoară în timpul achiziției de date va provoca artefacte substanțiale. O frecvență cardiacă regulată și, de preferință, scăzută, îmbunătățește substanțial calitatea și fiabilitatea imaginii (în mod optim sub 60 de bătăi/min, chiar dacă acest lucru nu este atât de strict necesar pentru CT cu dublă sursă).¹



SMOCHIN. 13.1 CTA normal. Imagini ale anatomiei coronariene normale observate în angiografia CT coronariană (CTA). (A) Secțiune transaxială, nivelul arterei coronare principale stângi (*săgeată*). (B) Secțiune transaxială. Nivelul arterei coronare descendente anterioare mijlocii stângi (LAD) (*săgeată mare*). Săgeata mică indică o secțiune transversală a arterei coronare circumflexe stângi proximale. Vârful săgeții indică originea unei ramuri diagonale mari. Observați ramura septală mică care provine din LAD în același loc. (C) Secțiune transaxială, nivelul arterei coronare drepte proximale (*săgeată mare*). Săgeata mică indică artera coronară circumflexă stângă; vârful săgeții indică LAD și ramura diagonală. (D) Secțiune transaxială, artera coronară dreaptă distală (*săgeată*). (E) Proiecție oblică de intensitate maximă (proiecție de intensitate maximă [MIP], grosime a secțiunii de 8 mm) care demonstrează artera coronară principală stângă, precum și artera coronară descendentă anterioară stângă proximală și mijlocie și o ramură diagonală mare. (F) Reconstrucție multiplanară curbată (MPR) a arterei coronare drepte. (G) Reconstrucție tridimensională cu tehnica de redare a volumului ponderată la suprafață (VRT). Ao, Aorta; IVC, vena cavă inferioară; LA, atriu stâng; VS, ventriculul stâng; PA, artera pulmonară; RA, atriu drept; RV, ventricul drept; SVC, vena cavă superioară.

Pentru a obține o frecvență cardiacă scăzută, pacienții primesc de obicei premedicare cu **p-blocante** cu acțiune scurtă, iar nitrați sunt administrați pentru a obține dilatația coronariană. Pentru îmbunătățirea vasculară în timpul scanării, agentul de contrast este injectat intravenos. În funcție de tipul de scanner și de protocolul de achiziție, se utilizează aproximativ 40 ml până la 100 ml de agent de contrast iodată. Achiziția datelor poate urma diverse principii,¹ iar modul de achiziție a datelor are implicații profunde în ceea ce privește expunerea la radiații. Achiziția

electrocardiogramă retrospectivă (ECG) în modul elicoidal (numit și *modul spiral*) asigură o calitate ridicată și robustă a imaginii și o flexibilitate maximă pentru a alege faza cardiacă în timpul căreia sunt reconstruite imaginile, inclusiv capacitatea de a reconstrui seturile de date funcționale pe tot parcursul ciclului cardiac pentru a evalua mișcarea peretelui (care, totuși, nu este necesară sau frecvent dorită clinic). *Prospectiv*

CASETA 13.1 Caracteristicile pacientului pentru o calitate optimă a imaginii în angiografia CT cardiacă și CT coronariană

- Abilitatea de a urma comenzile de reținere a respirației și de a efectua o reținere a respirației de aproximativ 10 secunde
- Frecvența cardiacă regulată (ritm sinus) < 65 bătăi/min, în mod optim < 60 bătăi/min
- Lipsa obezității severe
- Capacitatea de a stabili un acces venos periferic suficient de mare (preferabil vena cubitală)
- Absența contraindicațiilor pentru expunerea la radiații și substanțe de contrast iodate

axială declanșată de ECG este asociată cu expunerea la radiații substanțial mai mică. Calitatea imaginii este ridicată, mai ales la pacienții cu ritm cardiac stabil și scăzut. Mai puțină flexibilitate de a reconstrui datele în diferite momente ale ciclului cardiac, precum și o susceptibilitate mai mare la artefacte cauzate de aritmie, pot fi dezavantajele acestui mod de achiziție, dar rareori afectează indivizii dacă sunt bine pregătiți. În general, achiziția axială declanșată prospectiv de ECG este modul preferat de achiziție a imaginii în multe centre experimentate. În cele din urmă, achiziția elicoială sau spirală *declanșată prospectiv de ECG*, denumită adesea achiziție *flash*, este un mod de imagistică care combină aspecte ale primelor două tehnici, dar poate fi utilizat numai pe sisteme CT cu sursă unică sau dublă cu detectoare foarte largi și numai la pacienții cu frecvență cardiacă scăzută și cu adevărat regulată. Permite acoperirea volumului inimii într-un timp foarte scurt și maximizează eficacitatea utilizării radiațiilor, astfel încât este asociată cu expunerea la radiații foarte scăzută (Fig. 13.2).

Expunerea la radiații a CTA coronariană (și a CT cardiacă în general) variază foarte mult. Când CT a inimii a fost dezvoltată pentru prima dată, utilizarea radiațiilor nu a fost eficientă și doze eficiente de până la 25 mSv nu au fost neobișnuite pentru protocoalele standard de achiziție. Odată cu utilizarea unor protocoale îmbunătățite de achiziție a datelor, completate de tehnici de reconstrucție a imaginii care compensează zgomotul imaginii, expunerea la radiații în contextul angiografiei CT coronariene a fost redusă substanțial, iar valorile tipice pentru doza eficientă de radiație ale protocoalelor CT temporare variază între 1 și 5 mSv. În cohorte de pacienți foarte strict selectate, s-a raportat chiar că sunt posibile doze sub 0,5 mSv și chiar sub 0,1 mSv,³⁻⁴ dar calitatea imaginii la acest capăt extrem al spectrului nu este suficient de robustă pentru practica clinică de rutină. Fără a merge la extrem și prin utilizarea măsurilor care sunt disponibile pe scară largă, nu necesită pregătire specială și sunt ușor de implementat, Chinnaiyan și colab. au raportat o doză medie eficientă de 6,4 mSv în 15 centre care efectuează în mod obișnuit CTA coronarian.⁵ Într-un studiu multicentric din 2014, doza medie eficientă pentru angiografia CT coronariană a fost de 3,2 mSv.⁶

Precizia angiografiei CT coronariene

Angiografia CT coronariană are o precizie ridicată pentru detectarea stenozei arterei coronare (fig. 13.3 și 13.4). Trei studii multicentrice au evaluat acuratețea angiografiei CT coronariene pentru identificarea stenozei arterei coronare în comparație cu angiografia coronariană invazivă. Două studii efectuate la pacienți cu suspiciune de boală coronariană folosind CT 64-slice au demonstrat sensibilități de 95% până la 99% și

specificități de 64% până la 83%, precum și valori predictive negative de 97% până la 99% pentru identificarea indivizilor cu cel puțin o stenoză a arterei coronare.^{7,8} Valorile predictive pozitive au fost de 64% și 86% în aceste două studii, ceea ce se datorează unei tendințe de supraestimare a gradului de stenoză în CTA coronariană, precum și faptului că artefactele de imagine duc adesea la interpretări fals-pozitive. Într-un al treilea studiu multicentric pe 291 de pacienți cu o prevalență de 56% a stenozei coronariene, precum și la 20% dintre pacienții cu infarct miocardic anterior și 10% cu revascularizare anterioară, specificitatea a fost ridicată (90%) și valoarea predictivă pozitivă rezultată a fost de 91%.⁹ Cu toate acestea, acest lucru a venit cu prețul scăderii sensibilității (85%) și al valorii predictive negative (83%).

O meta-analiză din 2016 a rezumat 30 de studii clinice care au evaluat acuratețea CTA coronariană efectuată cu sisteme - compuse din 64 de secțiuni sau mai mult, în comparație cu angiografia invazivă. Au fost incluși în total 3722 de pacienți. Autorii au stabilit că, în medie, 6,6% dintre studii au fost neevaluabile. Ei au raportat, de asemenea, o sensibilitate combinată de 95,6% și o specificitate de 81,5% pentru sistemele cu cel puțin 64 de rânduri de detectoare.¹⁰ De o importanță deosebită, raportul negativ similar a fost de 0,022, făcând stenozele arterei coronare extrem de puțin probabile dacă CTA coronariană este normală.

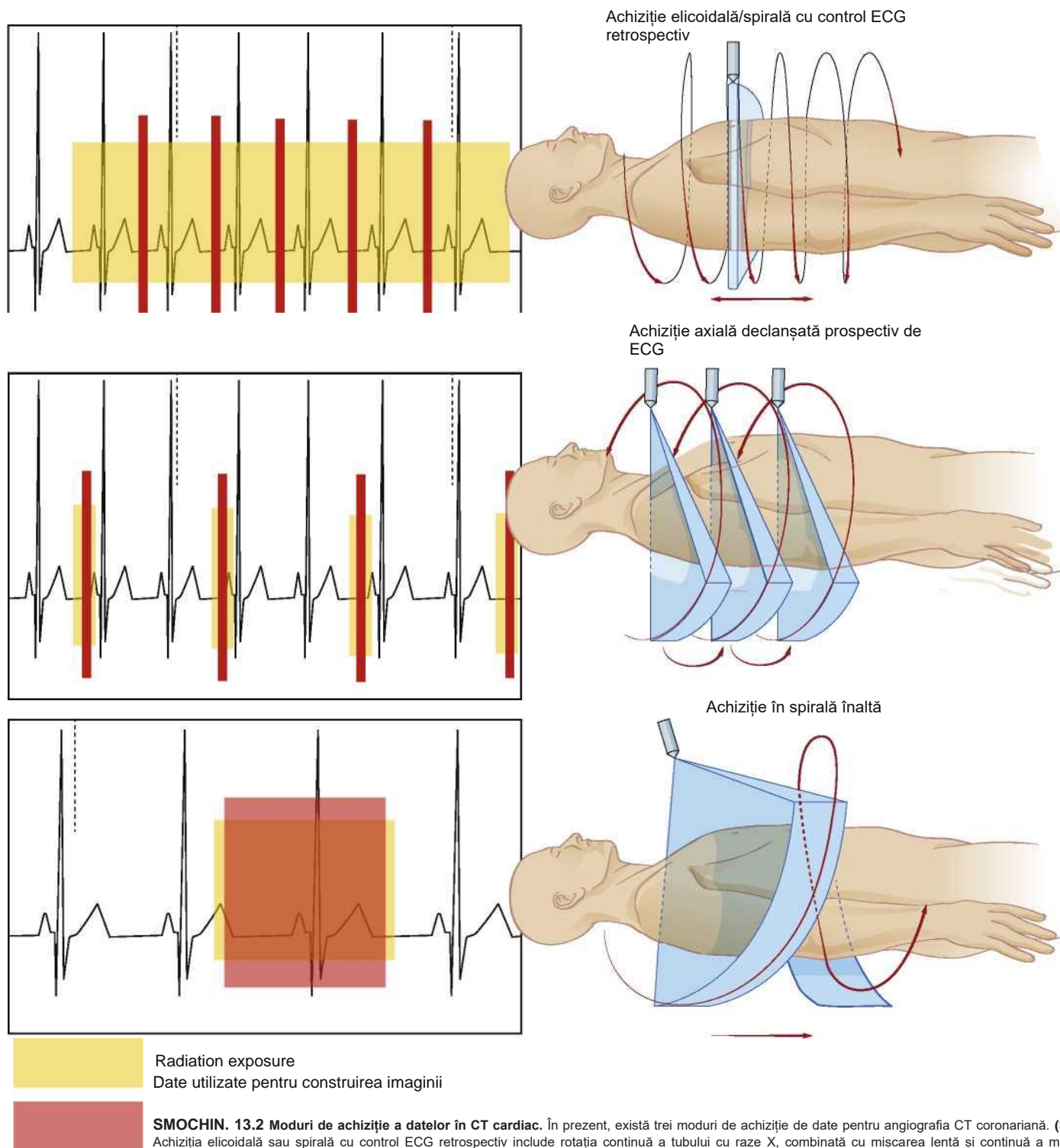
Valorile de acuratețe nu sunt uniforme pentru toți pacienții. Frecvența cardiacă ridicată, obezitatea și calcificarea extinsă influențează negativ acuratețea. Imaginile degradate vor duce la rezultate fals pozitive mai degrabă decât fals negative. Prin urmare, specificitatea și valoarea predictivă pozitivă vor fi cele mai afectate. Alături de factorii pacienților care influențează calitatea imaginii, acuratețea CTA coronariană depinde de probabilitatea pretestării bolii.¹¹ Într-o analiză a 254 de pacienți trimiși la angiografie invazivă și, de asemenea, studiate prin CT, s-a demonstrat că CTA coronarian are cele mai bune rezultate la pacienții cu o probabilitate clinică scăzută până la intermediară de stenoze ale arterei coronariene (valoare predictivă negativă: 100% în ambele grupuri), în timp ce acuratețea este substanțial mai mică la pacienții cu risc ridicat (Tabelul 13).¹¹

În general, capacitatea CTA coronariană de a exclude în mod fiabil prezența stenozei coronariene și faptul că funcționează cel mai bine în situații cu probabilitate scăzută sau intermediară de boală indică faptul că CTA coronariană este un instrument util din punct de vedere clinic la pacienții simptomatici care nu au o probabilitate mare pretest de boală coronariană, dar necesită o analiză suplimentară pentru a exclude stenozele coronariene semnificative. O scanare CTA coronariană negativă, dacă este de înaltă calitate, va evita necesitatea unor teste suplimentare. Într-adevăr, mai multe studii observaționale și rapoarte de registru cu până la 35.000 de pacienți au demonstrat în mod clar că pacienții simptomatici, atunci când CTA coronariană este negativă, au un rezultat clinic extrem de favorabil chiar și fără teste suplimentare.¹²⁻¹⁶

Studii clinice randomizate cu rezultate care evaluează CTA coronarian

Două studii clinice pivotale randomizate subliniază faptul că CTA coronariană este un instrument util din punct de vedere clinic care poate fi utilizat pentru deciziile de management la pacienții cu suspiciune de boală coronariană cronică.^{17,18} În studiul multicentric Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE), publicat în 2015,¹⁷ 10.003 de pacienți cu suspiciune de boală coronariană au fost

III randomizați fie la testarea ischemiei, fie la CTA coronariană ca test inițial. După 2 ani, rezultatul în ceea ce privește evenimentele adverse cardiovasculare majore sau complicațiile asociate cu testarea a fost egal între cele două grupuri. Rata coronarienilor invazive



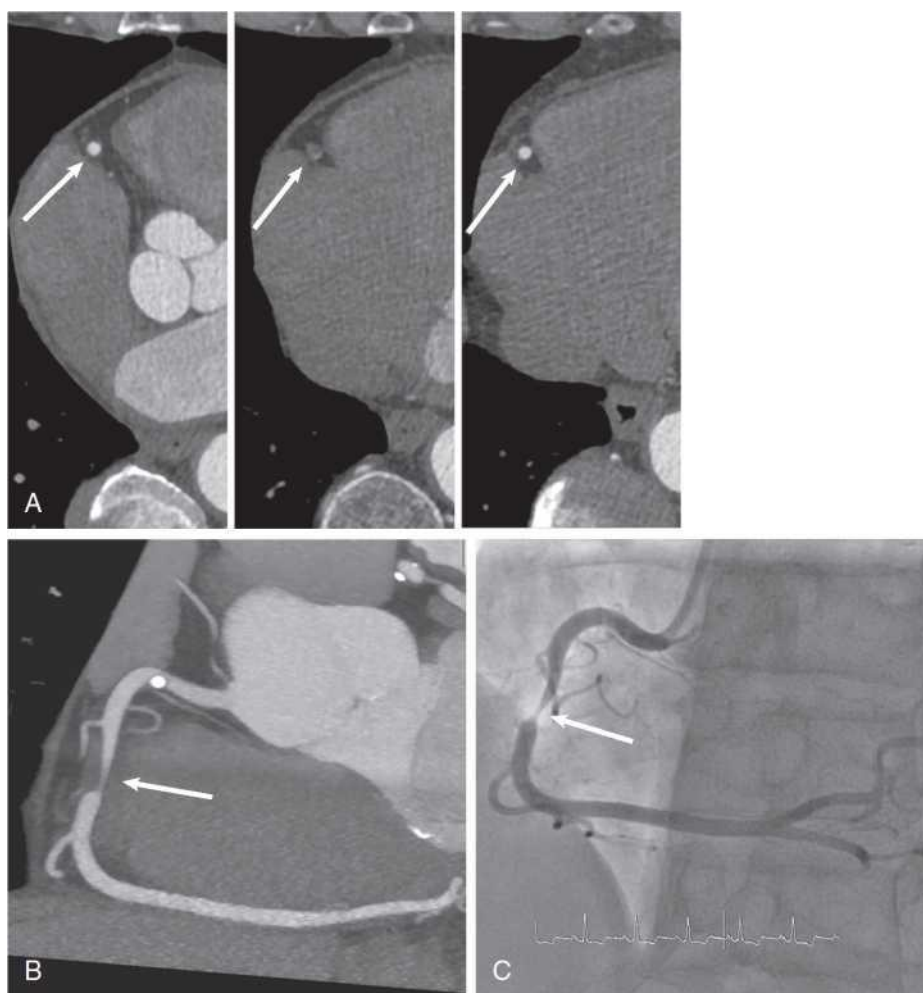


FIG. 13.3 Stenosis in coronary CTA. Visualization of a stenosis of the right coronary artery in coronary CTA (**A, B**) and invasive angiography (**C**). (**A**) Cross-section of the right coronary artery (*arrow*) in three consecutive levels. A stenosis of the mid right coronary artery is present. (**B**) Maximum intensity projection (MIP) in a plane that corresponds to the spatial orientation of the right coronary artery. The stenosis is detectable in the mid segment (*arrow*). (**C**) Invasive coronary angiogram (*arrow* = stenosis). CTA, CT angiography.

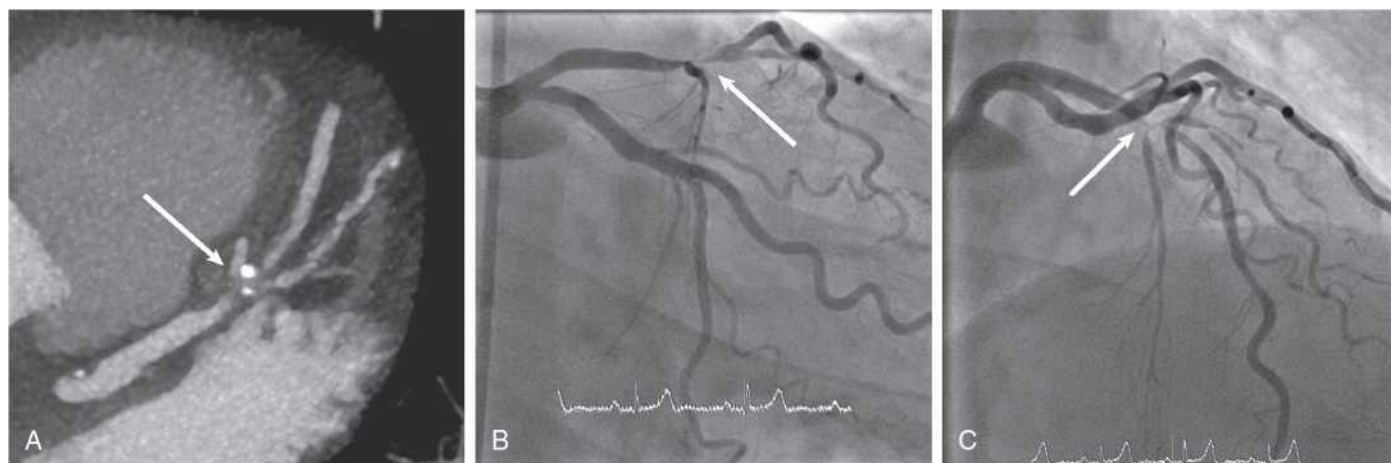


FIG. 13.4 Stenosis in coronary CTA. Visualization of a stenosis of the left anterior coronary artery in coronary CTA. (**A**) Oblique maximum-intensity projection showing a complex bifurcation stenosis of the mid left anterior descending coronary artery (Medina 1/1/1, *arrow*). Note the stenoses in the course of the diagonal branch. (**B and C**) Corresponding invasive coronary angiograms (*arrow* = stenosis). CTA, CT angiography.

TABELUL 13.1 Performanța diagnostică a CT cu 64 de secțiuni în funcție de probabilitatea clinică pretest de apariție a bolii coronariene la 254 de pacienți

PROBABILITATE PRETEST	<i>n</i>	SENSIBILITATE	SPECIFICITATE	PRED POZITIV. VALOARE	NEGATIV PRED. VALOARE
Ridicat	105	98%	74%	93%	89%
Intermediar	83	100%	84%	80%	100%
Scăzut	66	100%	93%	75%	100%

*Estimat cu Scorul de risc clinic Duke.

Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, et al. Angiografie coronariană cu tomografie computerizată în 64 de secțiuni La pacienții cu probabilitate mare, intermediară sau scăzută înainte de testare de boală coronariană semnificativă. J Am Coll Cardiol . 2007;50:1469-1475.

TABELUL 13.2 Prezentare generală a designului și a principalelor constatări ale studiilor randomizate multicentrice PROMISE și SCOT-HEART

	PROMISIUNE	SCOT-HEART
Pacienții	<i>n</i> = 10.003 pacienți	<i>n</i> = 4146 pacienți
Criterii de includere	<ul style="list-style-type: none"> - Suspiciune pentru CAD semnificativ - Sindrom de durere toracică nou/agravare sau simptome echivalente - Testare neinvazivă planificată - Bărbați/femei cu vârstă > 45/50 de ani 	<ul style="list-style-type: none"> - Prezența la o unitate de durere toracică - Vârsta: > 18 ani, dar < 75 ani
Metode	Testul de stres funcțional versus CTA coronarian	Îngrijire obișnuită (testare de stres ECG) versus îngrijire obișnuită plus CTA coronarian
Studiul obiectivelor	Moarte, IM nonfatal Spitalizare pentru angină instabilă, Complicații majore procedurale *	Certitudinea diagnosticului Angina pectorală datorată CAD
management	<ul style="list-style-type: none"> - Creșterea ratei ICA și creșterea ratei revascularizărilor atunci când a fost aplicat inițial CTA coronarian - Mai rar, ICA nu prezintă leziuni obstructive atunci când a fost aplicat inițial CTA coronarian 	Prescripție preventivă crescută
Rezultat	Nicio diferență	<ul style="list-style-type: none"> - Nicio diferență pentru tarifele generale ale evenimentelor - Tendință pentru reducerea decesului cardiac și a IM în grupul CTA coronarian după 20 de luni

* Banda de alergare pentru exerciții fizice, stres nuclear sau ecocardiografie de stres.

* Complicații majore procedurale: anafilaxie, accident vascular cerebral, sângerare majoră, insuficiență renală.

CAD, Boala coronariană; CTA, angiografie tomografică computerizată; ICA, angiografie coronariană invazivă; IM, infarct miocardic.

Date de la Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Rezultatele testelor anatomice versus funcționale pentru boala coronariană. Engl J Med. 2015;372(14):1291-1230;

Anchetatorii SCOT-HEART. Angiografia coronariană CT la pacienții cu suspiciune de angină pectorală din cauza bolii coronariene (SCOT-HEART): un studiu deschis, cu grupuri paralele, multicentric. Lancet. 2015;385(9985):2383-2391.

angiografiile (12,2% vs 8,1%) și rata revascularizărilor (6,2% vs 3,2%, $p < 0,001$) au fost semnificativ mai mari dacă a fost utilizat ca test inițial CTA coronarian. Pe de altă parte, cateterismul care nu prezintă leziuni obstructive a apărut semnificativ mai rar dacă a fost utilizat ca test inițial CTA coronarian (3,4% față de 4,3% din populație, $p < 0,02$). În rezumat, studiul a demonstrat că nu există niciun risc clinic la utilizarea CTA coronariană ca test anatomic, spre deosebire de imagistica funcțională, ca primă metodă de diagnostic la pacienții cu suspiciune de boală coronariană.

din Scottish Computed Tomography of the Heart (SCOT - HEART) a randomizat 4146 de pacienți cu dureri toracice stabile pentru a primi doar teste funcționale sau teste funcționale plus CTA coronarian în contextul suspectării bolii coronariene. Informațiile suplimentare de la CTA coronarian la îngrijirea standard au schimbat managementul planificat (15% vs 1%, $p < 0,001$) și tratamentul (23% vs 5%, $p < 0,001$), dar nu au afectat starea simptomelor la 6 săptămâni ($p = 0,22$) sau frecvența internărilor inițiale ($p = 0,21$) sau internarea ulterioară pentru durere toracică de 1% vs. 12,7%, $p = 0,40$) în comparație cu îngrijirea standard numai. Cu toate acestea, după 1,7 ani de urmărire, studiul a demonstrat că a existat o tendință către rate mai scăzute ale evenimentelor de infarct miocardic fatal și nefatal cu 38% ($p = 0,05$) dacă testarea ischemiei a fost completată de CTA coronarian.¹⁸

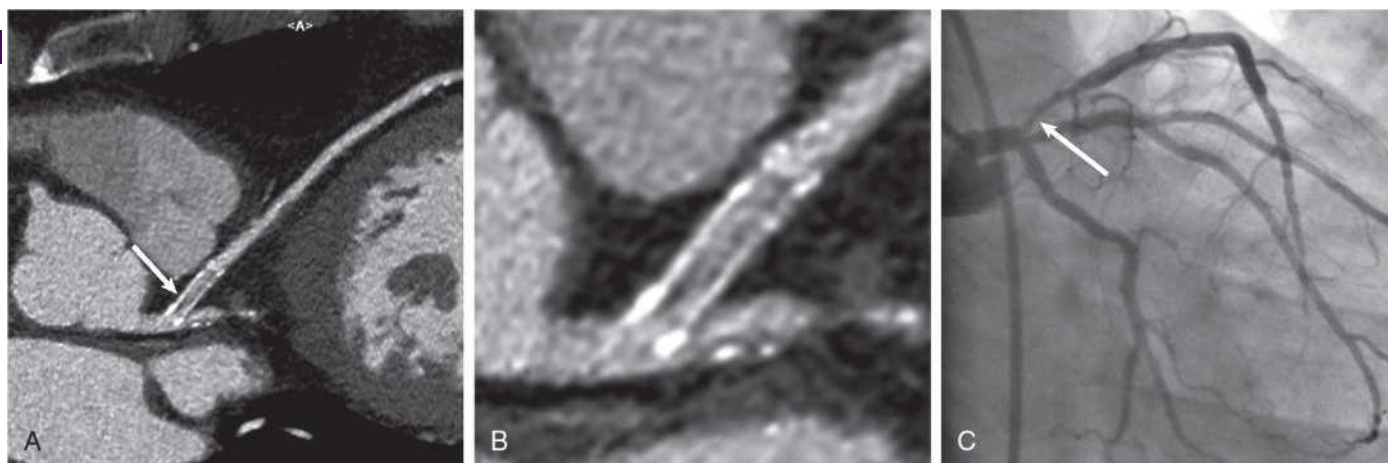
Aceste două studii clinice imagistice randomizate pivot (PROMISE și SCOT-HEART) și câteva studii mai mici¹⁹⁻²⁰ a demonstrat că CTA coronariană are un rol dovedit în managementul pacienților cu suspiciune de boală coronariană cronică. O prezentare generală a studiilor PROMISE și SCOT HEART este prezentată în Tabelul 13.2.

Imagistica pacienților cu grefe bypass și stent

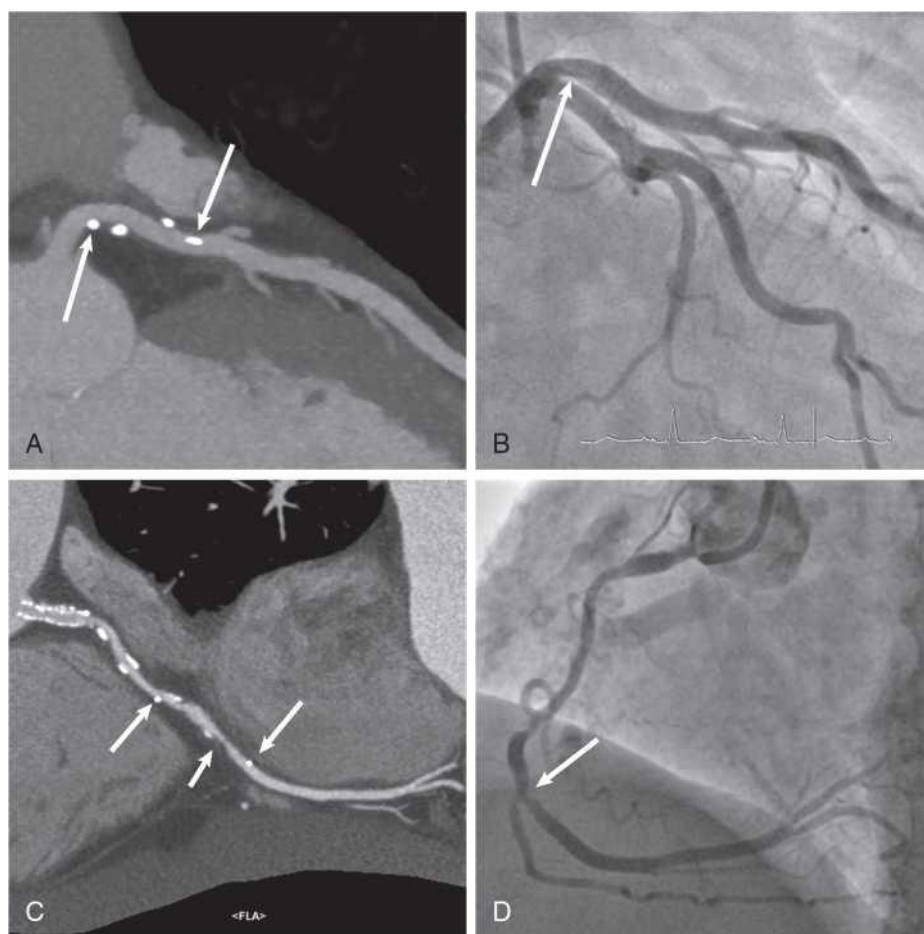
Urmărirea pacienților după revascularizarea anterioară este o întrebare frecventă în cardiologia clinică. Trebuie avut în vedere faptul că CTA coronariană are limitări relevante la pacienții cu

revascularizare coronariană anterioară. Evaluarea stenturilor arterei coronare (Fig. 13.5) este adesea nesigură deoarece metalul dens al stenturilor poate cauza artefacte care fac lumenul stentului neevaluat sau creează constatări fals pozitive de stenoza. Capacitatea de a evalua stenturile în ceea ce privește restenoza în stent depinde de mulți factori. Acestea includ tipul și diametrul stentului, precum și calitatea generală a imaginii. Analiza stenturilor mari (de exemplu, stenturile implantate în artera coronară principală stângă) poate fi posibilă prin CT în majoritatea cazurilor. În general, totuși, există o incertitudine cu privire la acuratețea CTA coronariană pentru a detecta și a exclude stenoza în stent. O meta-analiză a raportat că 20% dintre stenturi au fost neevaluabile prin CT, iar sensibilitatea pentru detectarea stenozei a fost de numai 82% în stenturile evaluabile.²¹ Cu excepția stenturilor mari (> 3,0 mm diametru) în locații foarte adaptabile imagistică CT (de exemplu, artera coronariană principală stângă) și dacă trebuie evitată angiografia coronariană invazivă, imagistica pacienților cu stenturi implantate anterior prin CTA coronariană nu trebuie, prin urmare, luată în considerare în mod obișnuit. Schelele vasculare bioresorbabile, pe de altă parte, sunt de obicei realizate din material care nu are atenuarea mare a metalului în imagistica CT. Nu au fost efectuate evaluări sistematice, dar imagistica lumenului coronarian nu ar trebui să fie afectată de aceste dispozitive. Prin urmare, CT poate fi o metodă utilă pentru urmărirea după intervenția coronariană percutanată (ICP) efectuată cu schele bioresorbabile (Fig. 13.6).

În ceea ce privește urmărirea după operația de bypass, acuratețea CTA coronariană pentru depistarea stenozei și ocluziei grefei bypass este foarte mare (Fig. 13.7).^{23,24} Cu toate acestea, evaluarea arterelor coronare native la pacienți după operația de bypass este de obicei dificilă. Vasele native au frecvent un diametru mic și calcificare substanțială (Fig. 13.8). În consecință, acuratețea detectării și excluderii stenzelor în vasele negrefate și de scurgere este relativ scăzută, constatările fals pozitive sunt frecvente, iar segmentele neevaluate afectează utilitatea clinică a testului.



SMOCHIN. 13.5 Imagistica stentului în CTA coronarian. (A) Stenoză în stent a unui stent cu eliberare de medicament plasat în ostium al arterei coronare descendente anterioare stângi (*săgeată*). (B) Imagine mărită a stentului. (C) Angiografia coronariană invazivă corespunzătoare (*săgeată* = stenoză ostială în stent). CTA, angiografie CT.



SMOCHIN. 13.6 Imagistica schelelor vasculare bioresorbabile în CTA coronarian. Materialul schelei bioresorbabile în sine nu prezintă nicio atenuare în CT și, prin urmare, nu este reprezentat. Două marcatoare de platină la fiecare capăt al schelei indică poziția dispozitivului. (A) Angiografia CT coronariană, reconstrucție multiplanară curbă. Săgețile *indică* granulele de platină la capătul distal și proximal al unei schele vasculare bioresorbabile plasate în artera coronară descendentă anterioară stângă foarte proximală. Materialul schelei în sine nu este vizibil. În cursul schelei se văd două calcificări. (B) Angiografia coronariană invazivă (*săgeata* = poziția schelei). Nu este prezentă restenoză. (C) Pacient diferit. Reconstrucție multiplanară curbă a unui pacient cu o schelă vasculară bioresorbabilă plasată într-o arteră coronară dreaptă. Săgețile *marc* indică marcasele de platină care indică marginile proximale și distale ale schelei. Săgeata *mică* indică o stenoză focală în schelă. Un stent metallic convențional este plasat în ostium-ul arterei coronare drepte. (D) Angiografia coronariană invazivă. Săgeata *indică* stenoza focală din schelă. CTA, angiografie CT.

CTA coronariană și ischemie

CTA coronariană, ca și angiografia coronariană invazivă, este o modalitate de imagistică pur morfologică și nu poate demonstra relevanța funcțională a stenozelor (adică ischemia rezultată). De fapt, corelația rezultatelor CT cu prezența ischemiei este slabă.

²⁵ Nu este surprinzător CTA coronariană este un predictor mai bun al constatărilor angiografice decât al constatărilor pe

imagistica de perfuzie nucleară. ²⁵ Un rezultat negativ al CTA coronarian este un predictor de încredere pentru a exclude prezența stenozelor de arteră coronară și necesitatea revascularizării și, prin urmare, CT poate fi utilizat ca un element de control pentru a evita angiogramele coronariene invazive. ²⁶ Cu toate acestea, prezența unei stenozes

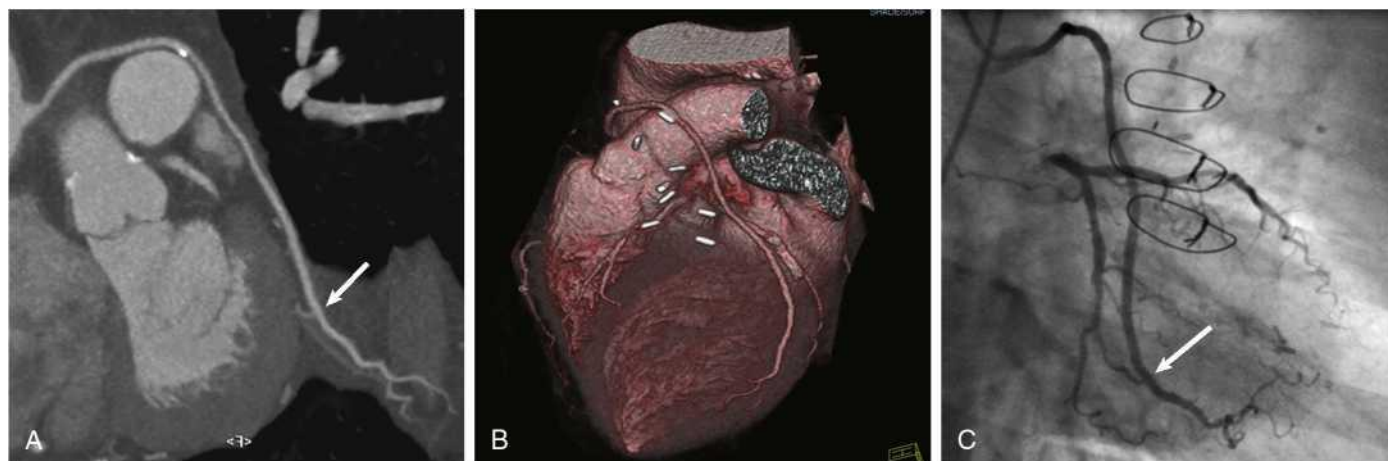


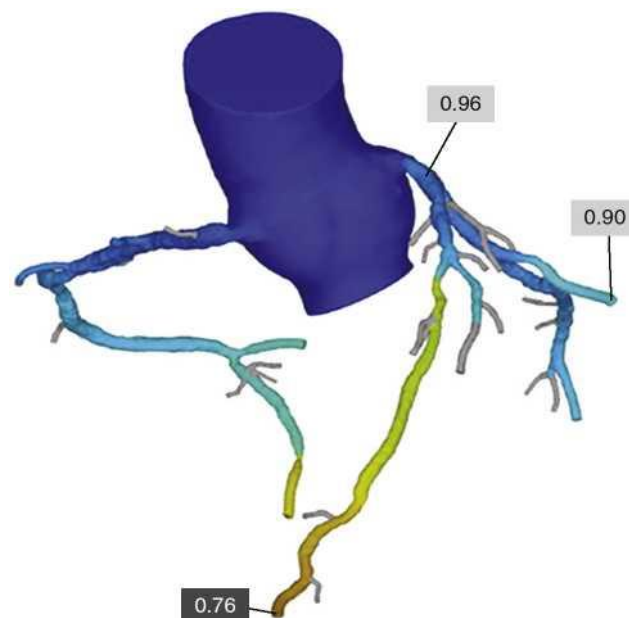
FIG. 13.7 Bypass graft in coronary CTA. (A) Curved multiplanar reconstruction of a vein graft to the left circumflex territory. The arrow indicates the site of the coronary anastomosis. (B) Three-dimensional reconstruction of the bypass graft. (C) Invasive coronary angiogram of the bypass graft (arrow = site of coronary anastomosis). CTA, CT angiography.



SMOCHIN. 13.8 Calcificare severă a arterei coronare native în CTA coronariană a unui pacient cu bypass. Imagine CT transaxială în secțiune transversală îmbunătățită cu contrast a unui pacient post bypass chirurgical. Există o calcificare severă a arterei coronare descendente proximale și anterioare mijlocii stângi. Această calcifiere severă este frecvent observată la pacienții după operația de bypass și limitează capacitatea CTA coronariană de a evalua vasele coronariene native la pacienții post-bypass. CTA, angiografie CT.

pe CTA coronariană nu înseamnă că este prezentă o stenoză relevantă hemodinamic și revascularizarea ar trebui efectuată necondiționat. Testarea ischemiei, indiferent dacă este neinvazivă sau ca măsurătoare FFR în contextul angiografiei invazive; va fi de obicei necesară înainte de revascularizarea unei stenoze detectate pentru prima dată în CTA coronariană.

Mai multe metode sunt în curs de evaluare pentru a îmbunătăți capacitatea CTA coronariană de a prezice ischemia. În acest sens, metode de analiză specifice, cum ar fi gradientul de atenuare transluminală sau determinarea pe bază de CT a rezervei de flux fracționat (FFR-CT),²⁷⁻²⁸ sunt folosite. În special, acesta din urmă primește un interes larg răspândit. Pe baza setului de date anatomice CT, dinamica fluidelor computaționale este aplicată pentru a modela modelul de curgere și rezistență la stresul de adenosină și



SMOCHIN. 13.9 FFR-CT. Determinarea rezervei fracționale de debit pe bază de CT (FFR-CT) prin modelare fluid-dinamică. Valorile FFR sunt derivate din anatomia coronariană, așa cum este descrisă de CT, folosind valori standard pentru rezistența microvasculară. Valorile locale FFR sunt codificate cu culori.

pentru a obține valoarea FFR pentru toate segmentele arborelui arterei coronare (Fig. 13.9). Publicațiile inițiale arată că FFR-CT este fezabilă atât timp cât calitatea imaginii este suficientă și că valorile FFR-CT se corelează destul de strâns cu valorile de referință măsurate invaziv.²⁸ Un studiu de cohortă prospectiv mare (Prospective Longitudinal Trial of FFR-CT: Outcome and Resource Impacts [PLATFORM]) care include un total de 584 de pacienți sugerează că CTA coronariană cu FFR-CT poate fi un element de control eficient pentru angiografia coronariană invazivă. La pacienții planificați pentru angiografie invazivă ca tratament pentru durerea toracică, adăugarea CTA coronariană cu FFR-CT înainte de angiografia planificată a dus la o rată semnificativ mai mică de angiografii coronariene invazive fără boală coronariană obstructivă (angiografie directă: 73,3% față de FFR-CT mai întâi: 12,4%, $p < 100,00$).²⁹ Pacienții au fost urmăriți timp de 90 de zile și s-a demonstrat că strategia bazată pe CT este sigură, cu rate scăzute de evenimente clinice în ambele grupuri.

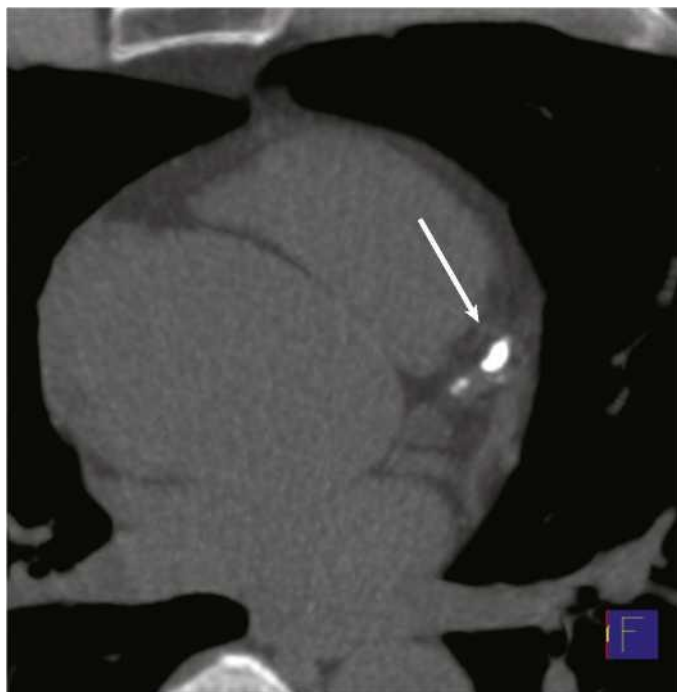


FIG. 13.10 Coronary calcium. Non-contrast-enhanced CT image (3-mm slice thickness) showing a localized calcification in the proximal left anterior descending coronary artery (arrow). The Agatston score of this calcified plaque is 179.

Imagistica Placă aterosclerotică coronariană Calcificare coronariană

Folosind CT cardiac, depozitele de calciu în arterele coronare pot fi detectate și cuantificate în protocoale de achiziție de imagini fără radiații scăzute (Fig. 13.10). Țesutul din peretele vasului cu un număr CT de 130 de unități Hounsfield (HU) sau mai mult este definit ca fiind *calcificat*, iar cantitatea de calciu este de obicei clasificată folosind așa-numitul „scor Agatston”, care ia în considerare zona și densitatea de vârf a leziunilor calcificate. În populația generală, scorul de calciu coronarian crește odată cu vârsta și, în medie, este mai mare la bărbați decât la femei.³⁰ Pentru scorul Agatston, există percentile specifice vârstei și sexului pentru diferite populații.³⁰⁻³²

Calcificările coronariene se datorează întotdeauna plăcii coronariene aterosclerotice, cu posibila excepție a calcificării arterei coronare mediale observate la pacienții cu insuficiență renală. Cantitatea de calciu se corelează aproximativ cu volumul total al plăcii.³³ Deoarece evenimentele de boală coronariană sunt de obicei cauzate de ruperea plăcii și eroziunea plăcii, cantitatea de calciu coronarian este asociată cu riscul individual de boală coronariană. Calciul coronarian permite o stratificare a riscului îmbunătățită în prevenția primară și este mai robust decât alți markeri de risc, cum ar fi proteina C reactivă sau grosimea intima-media.³⁴ La indivizii asimptomatici, absența calciului coronarian este asociată cu un risc foarte scăzut (< 1% pe an) de evenimente cardiovasculare majore în următorii 3 până la 5 ani, în timp ce o creștere de până la 11 ori a riscului relativ de evenimente cardiace majore a fost raportată la subiecții asimptomatici cu calcificare coronariană extinsă. Studii prospective pe scară largă, inclusiv Studiul Multiethnic al Aterosclerozei (MESA)³⁵ și Heinz Nixdorf Recall Study,³⁶ au demonstrat în mod convingător că măsurarea calciului coronarian prin CT are informații prognostice incrementale dincolo de evaluarea factorilor de risc tradiționali.

Prezența calciului coronarian va reclasifica persoanele care par să prezinte un risc scăzut sau intermediar, pe baza factorilor de risc tradiționali, într-o categorie de risc ridicat și că aceasta poate

impune o modificare mai intensă a factorilor de risc.

Corelația dintre calciu și stenoză este slabă. Leziunile aterosclerotice și chiar stenoza pot fi prezente chiar și în absența calciului, în special la pacienții mai tineri cu debut recent al simptomelor.³⁷ Prin urmare, lipsa de calciu nu elimină în mod sigur posibilitatea apariției stenozelor arterei coronare, în special la persoanele tinere și la cei cu suspectare de sindroame coronariene acute. Cu toate acestea, chiar și cantitățile substanțiale de calciu coronarian nu sunt neapărat asociate cu prezența îngustării lumenale relevante din punct de vedere hemodinamic. Frecvent, scoruri foarte mari de calciu pot fi găsite în absența stenozelor coronariene. Prin urmare, detectarea calciului coronarian, chiar și în cantități mari, nu ar trebui să determine angiografia coronariană invazivă la indivizii altfel asimptomatici.

Pe scurt, valoarea predictivă a calciului coronarian în ceea ce privește apariția viitoarelor evenimente cardiovasculare la indivizii asimptomatici este larg acceptată. Un potențial rol clinic al calciului coronarian pentru stratificarea ulterioară a riscului există pentru persoanele care prezintă un risc intermediar, așa cum este evaluat de factorii de risc tradiționali. La pacienții cu risc ridicat sau foarte scăzut, imagistica coronariană de calciu nu va fi de obicei indicată, deoarece rezultatul este puțin probabil să

influențeze deciziile de tratament.³⁸⁻³⁹ Nu se recomandă screening-ul neselectat sau auto-trimiterea pacientului.^{38,39}

Placă aterosclerotică în CTA coronariană

Pe lângă identificarea stenozelor, CTA coronariană ne permite să vizualizăm – și, într-o anumită măsură, să cuantificăm și să caracterizăm – placa de ateroscleroză coronariană neobstructivă (Fig. 13.11). În scopul stratificării riscului, analiza nu numai a componentelor plăcii calcificate, ci și a celor necalcificate este un instrument promițător pentru evaluarea rafinată a riscului de eveniment individual. În comparație cu ultrasunetele intravasculare (IVUS), acuratețea pentru detectarea plăcii necalcificate a fost raportată a fi de aproximativ 80% până la 90%, deși la pacienți selectați în cadrul unor studii mici. Mai multe studii și registre mari au reușit să demonstreze valoarea prognostică a leziunilor aterosclerotice detectate prin angiografia CT coronariană atât la indivizi simptomatici, cât și la cei asimptomatici. Într-o publicație de referință, Min și colab.⁴⁰ a demonstrat o mortalitate globală crescută la pacienții cu leziuni aterosclerotice în mai mult de cinci segmente de artere coronare. Ostrom și colab.⁴¹ a demonstrat o mortalitate crescută în timpul urmăririi pe termen lung la pacienții cu leziuni neobstructive în toate cele trei artere coronare sau la pacienții care au avut leziuni obstructive. O analiză a unui registru clinic cuprinzând peste 23.000 de pacienți a confirmat valoarea prognostică a CTA coronariană, unde prezența stenozelor coronariene, dar și prezența plăcii neobstructive, a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate.⁴² Cu toate acestea, raportul de risc (HR) pentru placa neobstructivă a fost relativ scăzut (HR = 1,6; interval de încredere [IC] 95% 1,2-2,2). De asemenea, o altă analiză a aceluiasi registru nu a reușit să demonstreze, pentru acest grup de pacienți în cea mai mare parte simptomatic, o valoare prognostică incrementală a CTA coronariană îmbunătățită cu contrast față de măsurătorile de calciu coronarian.⁴³

Pentru caracterizarea ulterioară a plăcii, a fost sugerată evaluarea caracteristicilor care sunt asociate cu vulnerabilitatea plăcii. Cele mai importante două caracteristici sunt remodelarea pozitivă și atenuarea scăzută a CT (< 30 HU) în interior

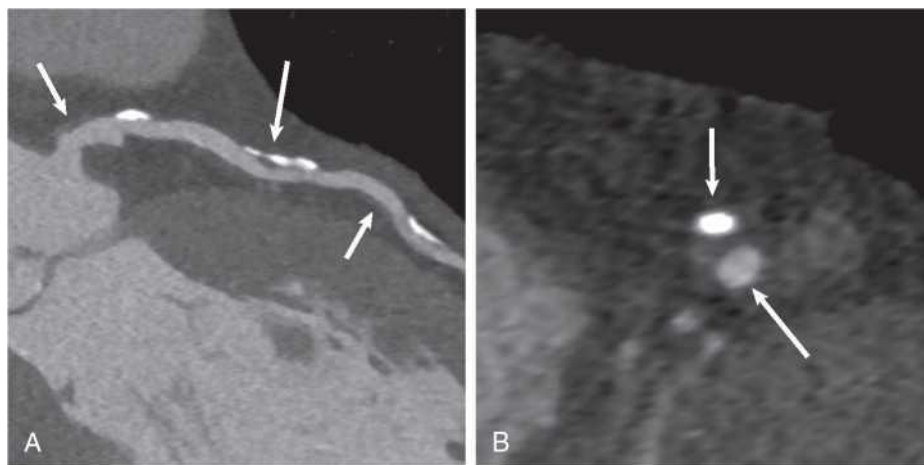


FIG. 13.11 Plaque in coronary CTA. (A) Curved multiplanar reconstruction of the left main and proximal left anterior descending coronary artery showing areas of completely noncalcified plaque (*small arrows*), as well as a large partially calcified plaque (*large arrow*). Furthermore, there are two small entirely calcified plaques. (B) Cross-sectional view of the partially calcified plaque (calcification [*small arrow*]; coronary lumen [*large arrow*]). CTA, CT angiography.

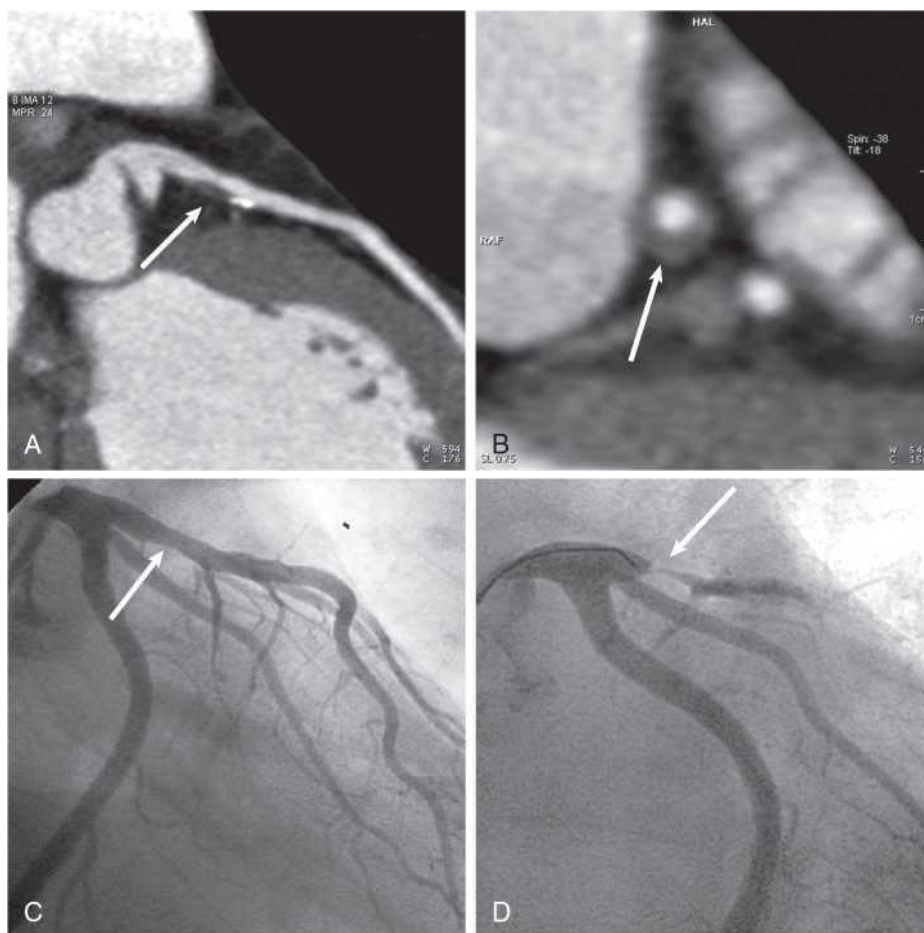


FIG. 13.12 Vulnerable plaque in coronary CTA. (A) Longitudinal reconstruction of the left main and proximal left anterior descending coronary artery. A partly calcified plaque has low CT attenuation and positive remodeling, signs of plaque vulnerability in coronary CTA (*arrow*). (B) Cross-sectional view of the plaque (*arrow*). (C) Corresponding invasive angiogram showing a mild luminal stenosis at the site of the plaque (*arrow*). (D) Seven years later, the patient experienced ST-elevation myocardial infarction of the anterior wall as a consequence of plaque rupture (*arrow*). CTA, CT angiography.

placa coronariană aterosclerotică (Fig. 13.12). S-a demonstrat că aceste caracteristici sunt asociate cu apariția viitoarelor sindroame coronariene acute ⁴⁴ (Tabelul 13.3). Este foarte interesant de observat că caracteristicile asociate cu vulnerabilitatea plăcii coronariene aterosclerotice sunt, de asemenea, predictorii ai relevanței hemodinamice a unei leziuni date. În mai multe studii care au comparat CTA coronarian cu FFR măsurată invaziv, caracteristicile plăcii, cum ar fi volumul agregat al plăcii, remodelarea pozitivă și atenuarea scăzută a CT,

au fost incrementale până la gradul de stenoză pentru a prezice dacă o leziune a fost asociată cu un rezultat patologic FFR ($< 0,80$) ^{45, 46} (Fig. 13.13).

TABLE 13.3 Results of a Prospective Study That Followed 1059 Patients Who Had Undergone Coronary CTA for an Average Duration of 27 Months

CLINICAL EVALUATION	FINDING AT BASELINE	TOTAL NUMBER OF PATIENTS	ACS DURING FOLLOW-UP	NO ACS DURING FOLLOW-UP
	Plaques with positive remodeling AND CT attenuation < 30 HU	45	10 (22%)	35 (78%)
	Plaques with positive remodeling OR CT attenuation < 30 HU	27	1 (4%)	26 (96%)
	Plaques with Neither positive remodeling NOR CT attenuation < 30 HU	822	4 (0.5%)	816 (99%)
	No plaque	167	0 (0%)	167 (100%)

The rate of acute coronary syndromes (ACS) during follow-up was substantially higher in patients with plaques that demonstrated positive remodeling and low CT attenuation (< 30 HU) as compared to patients with plaque of another type or without plaque.

Data from Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2009;54:49-57.

What is prognostically relevant?

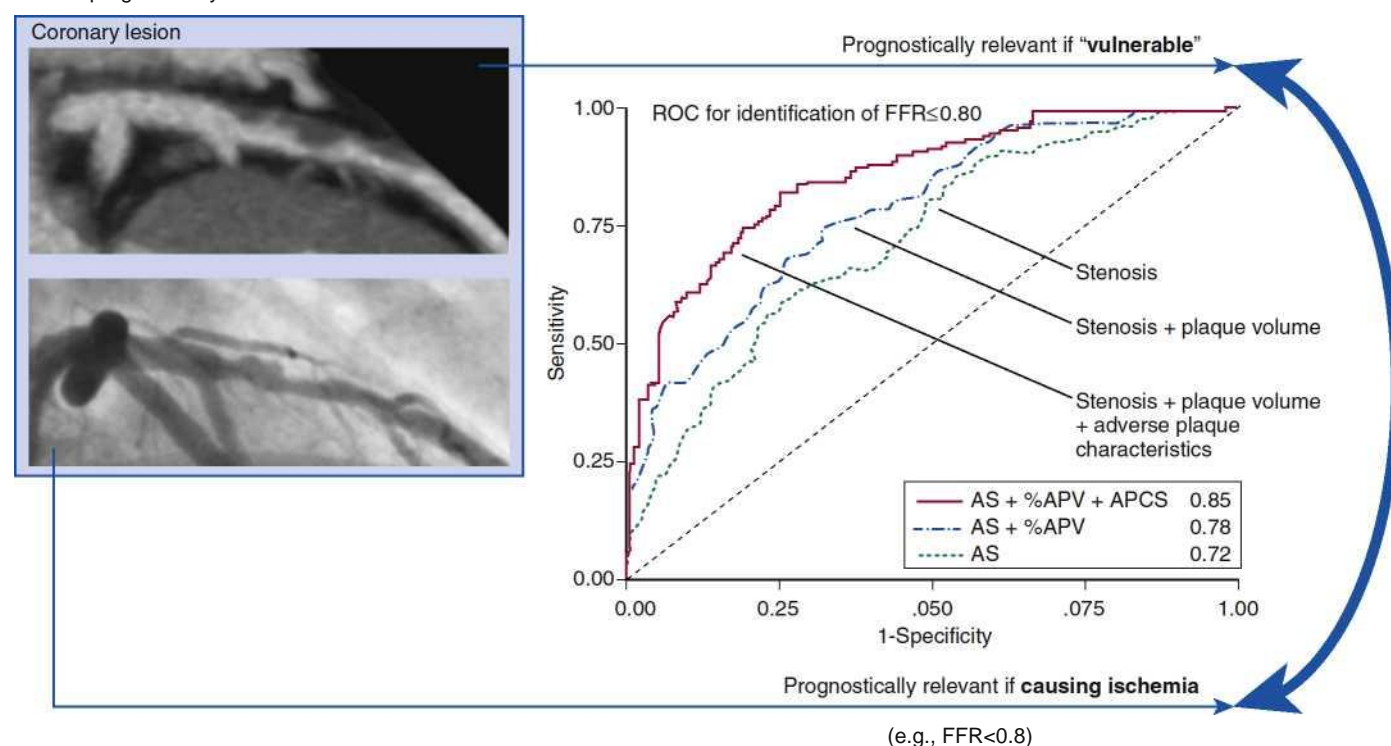


FIG. 13.13 Plaque vulnerability and FFR. Both the hemodynamic effect and the presence of "vulnerable" characteristics are associated with the prognostic relevance of a given coronary lesion. CT-based studies demonstrate that there is a relationship between both aspects: parameters associated with plaque vulnerability (referred to as *adverse plaque characteristics*) are predictive regarding the presence of hemodynamic relevance ($FFR < 0.80$) beyond the degree of stenosis. This was shown in several studies.⁴⁶ APCS, Atherosclerotic plaque characteristics; APV, aggregate plaque volume; AS, lumen area stenosis; FFR, fractional flow reserve; ROC, receiver operating characteristic. (Graph from Park HB, Heo R, o Hartaigh B, et al. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(1):1-1.)

Consecințele clinice ale imagistică a plăcii prin CTA coronariană sunt neclare (Fig. 13.14), iar analiza plăcii nu a fost încorporată în ghidurile și recomandările pentru modificarea riscului. Interesant, Chow et al.⁴⁷ au putut arăta într-un registru mare (10.418 indivizi fără stenoze coronariene obstructive, urmate timp de 4 ani) că utilizarea medicamentelor cu statine în prevenția primară a fost asociată cu rate mai mici de evenimente numai dacă placa era prezentă în CTA coronarian. În absența plăcii detectabile, ratele evenimentelor între indivizii cu și fără terapie cu statine nu au fost diferite.

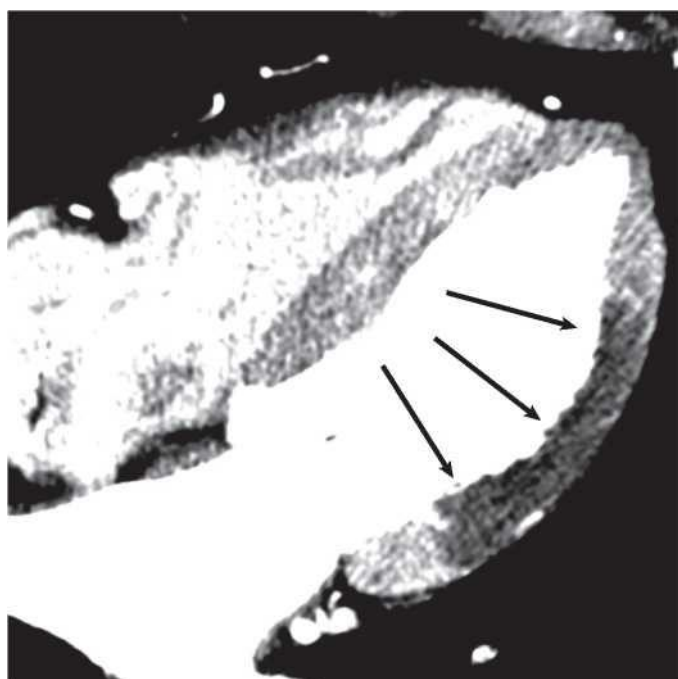
CT Imagistica de perfuzie miocardică

După injectarea intravenoasă a agentului de contrast, imagistica CT permite vizualizarea îmbunătățirii miocardice. S-a demonstrat că defectele de perfuzie miocardică în repaus sunt

asociate cu infarctul miocardic la pacienții cu durere toracică acută (Fig. 13.15).⁴⁸ La pacienții cu suspiciune de boală coronariană cronică, imaginile miocardului cu contrast de repaus și stres pot fi obținute înainte și după injectarea de adenosină. Nu a fost încă clarificat dacă protocoalele de stres-repaus (în primul rând achiziția de odihnă, urmată de imagistica prin perfuzie de stres) sau protocoalele de stres-odihnă (în ordine opusă) oferă rezultate mai bune. Nici nu a fost clarificat dacă protocoalele statice care dobândesc imagini doar la un moment dat sau protocoalele dinamice cu achiziție repetată de imagini pentru a stabili curbele de densitate timp și pot calcula fluxul sanguin miocardic sunt abordarea optimă.⁴⁹ Doza medie estimată de radiație efectivă pentru protocoalele statice este de 5,9 mSv, în timp ce doza medie pentru cele dinamice.



FIG. 13.14 Plaque rupture in coronary CT angiography, invasive coronary angiography, and optical coherence tomography. (A) Plaque rupture ("ulcerated plaque") with contrast density within noncalcified plaque (arrow) of the proximal right coronary artery. (B) Invasive coronary angiography showing a mild stenosis in the proximal right coronary artery. Some gray density at the site of the stenosis indicates contrast agent that has penetrated into the plaque as a sign of plaque rupture (arrow). (C) Optical coherence tomography showing the ruptured fibrous cap (small arrow) and washed-out cavity within the plaque (large arrow).



SMOCHIN. 13.15 Defect de perfuzie miocardică în CT cardiac cu contrast. Afișat aici (săgeți) la un pacient cu NSTEMI (infarct miocardic fără supradenivelare de ST).

protocoale este de 9,2 mSv ⁴⁹ Până în prezent, metoda nu este utilizată pe scară largă în practica clinică, chiar dacă, conform studiilor publicate, acuratețea diagnosticului este mare. Într-o meta-analiză a 22 de articole cu 1507 subiecți, Pelgrim și colab. ⁵⁰ au raportat o sensibilitate medie per pacient de 89% și o specificitate de 88% pentru perfuzia miocardică CT, comparativ cu tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), în timp ce într-o meta-analiză mai mică care a rezumat 316 pacienți cu comparații între perfuzia CT și FFR invazivă, sensibilitatea CT și specificitatea CT a fost de 818 % (Tabelul 13.4). Evident, imagistica de perfuzie miocardică CT ar fi rareori un test de sine stătător. De obicei, combinația sa cu evaluarea CT a morfologiei coronariene ar spori valoarea diagnostică. Într-o abordare multicentrică, utilizarea combinată a angiografiei CT și a perfuziei CT la 381 de pacienți (studiul Evaluare a arterei coronare cu ajutorul angiografiei CT multidetector cu 320 de rânduri [CORE320]) a dat o sensibilitate de 80% și o specificitate de 74% față de standardul de referință combinat al unei stenoze infecțioase cu angiografie infecțioasă mai mare decât a infecției infecțioase cu 50% SPECT. ⁶

Pe scurt, domeniul imagisticii CT de perfuzie miocardică este încă în evoluție. Rezultatele încercărilor inițiale de acuratețe sunt încurajatoare, dar metodologia optimă nu a fost încă identificată . Există loc pentru îmbunătățirea în continuare a achiziției și procesării imaginii prin, de exemplu, imagistica cu energie duală, imagistica monocromatică, reconstrucția iterativă sau algoritmi specifici pentru a elimina artefactele. ⁴⁹ Imagistica CT de perfuzie miocardică, pe de altă parte, nu va prezenta niciodată aceeași ușurință elegantă care face CTA coronariană atât de convingător de atractiv. Prin urmare, rolul clinic viitor al - imagisticii de perfuzie miocardică CT este în prezent neclar.

IMAGINI DE REZONANȚĂ MAGNETICĂ

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) – în contextul bolilor de inimă, denumită adesea *rezonanță magnetică cardiovasculară* sau *rezonanță magnetică cardiacă* (CMR) – are capacitatea de a evalua, cu o precizie ridicată, diferite aspecte ale morfologiei și funcției cardiace. În ceea ce privește boala coronariană, acestea includ funcția globală și regională a ventriculului stâng și caracterizarea țesutului miocardic (grosime, fibroză și edem) și viabilitate, precum și perfuzia miocardică și, cu unele limitări, vizualizarea lumenului arterei coronare și a plăcii de ateroscleroză coronariană.

În timp ce, anterior, disponibilitatea limitată a sistemelor RM adecvate, timpii lungi de examinare și dimensiunile mici ale alezajului au împiedicat o aplicare mai răspândită a RMN în contextul bolii coronariene, noile dezvoltări tehnice au făcut RMN-ul mult mai accesibil și utilizat pe scară largă. În principal, acestea includ tehnici de imagistică care asigură timpi mai scurți de examinare, cum ar fi tehnici de imagistică paralelă , strategii de subeșantionare kt și detecție comprimată , astfel încât timpul de examinare pentru o examinare RM cuprinzătoare să fie mai mic de 45 de minute. ⁵²

Secvențe și achiziție de imagini în RMN cardiac

Pentru RMN, se aplică un câmp magnetic extern constant de mare putere (de obicei 0,5-3,0 tesla). Acest lucru aliniază rotiri ale

TABLE 13.4 Accuracy of Myocardial Perfusion Techniques for the Identification of Hemodynamically Relevant Coronary Artery Disease, Validated Against the Gold Standard of Invasive FFR (meta-analysis)

METHOD	SENSITIVITY	SPECIFICITY	POSITIVE LIKELIHOOD RATIO	NEGATIVE LIKELIHOOD RATIO	DIAGNOSTIC ODDS RATIO
SPECT	61%	84%	3.76	0.47	8.17
MRI	87%	91%	8.26	0.16	66.86
CT*	78%	86%	5.74	0.22	28.90
PET	83%	89%	7.43	0.15	48.53

*CT myocardial perfusion.

Data was derived from a total of 37 studies, with 2048 patients and 4721 vessels compared to invasive FFR.⁶⁵

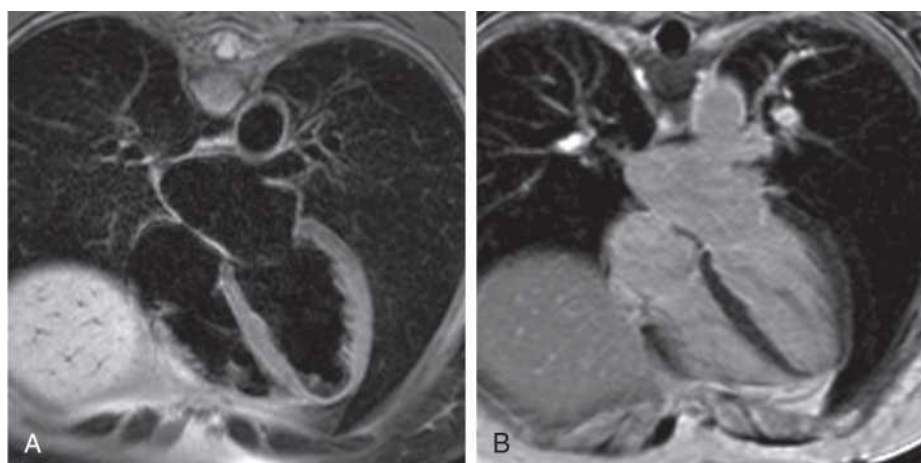


FIG. 13.16 Dark-blood and bright-blood images in CMR. Four-chamber view of the heart using dark-blood (A) and bright-blood (B) sequences. CMR, Cardiac magnetic resonance.

protoni (nuclee de atomi de hidrogen, de exemplu în apă) din corpul pacientului cu direcția câmpului magnetic extern. Sunt apoi emise impulsuri de radiofrecvență care deviază spin-urile din direcția lor aliniată și, pe măsură ce se realinează treptat după sfârșitul pulsului de radiofrecvență extern, protonii emit ei înșiși semnale de radiofrecvență. Aceste semnale sunt detectate de antene și formează baza pentru crearea imaginilor de rezonanță magnetică. Mărimea semnalelor de radiofrecvență pe care protonii le emit depinde de densitatea protonilor (de exemplu, conținutul de apă al țesutului), de mișcarea protonilor (de exemplu, fluxul de sânge) și de doi așa-numiți „timp de relaxare” (T1 și T2). T1 este constanta de timp care descrie revenirea magnetizării longitudinale la linia de bază (după ce pulsul de radiofrecvență externă [RF] a deviat spinul protonului), iar T2 descrie revenirea magnetizării transversale la linia de bază. T1 și T2 sunt independente unul de celălalt și depind de tipul de țesut în care este încorporat protonul. Apa, de exemplu, are timpi T1 și T2 lungi, în timp ce grăsimea are timpi T1 și T2 scurți. Imaginile ponderate T1 sunt imagini care exploatează diferența timpilor de relaxare T1 ai diferitelor țesuturi. De exemplu, în imaginile ponderate T1, grăsimea este strălucitoare, apa este întunecată, iar miocardul este gri. Pe de altă parte, în imaginile ponderate T2, sângele este strălucitor, în timp ce grăsimea este întunecată (Fig. 13.16).

Atât imaginile ponderate T1 cât și T2 (și, de asemenea, așa-numitele „imagini ponderate cu densitatea protonilor”) pot fi obținute folosind tehnici de eco spin sau tehnici de eco gradient. Tehnicile de eco de rotație sunt mai lente de achiziționat, dar oferă un contrast foarte bun și sunt robuste în ceea ce privește apariția artefactelor, în timp ce tehnicile de ecografie în gradient sunt mai rapide de achiziționat, dar au o susceptibilitate mai mare la artefacte. Imagistica paralelă este o tehnică care necesită

bobine specifice pentru a detecta semnalele RF emise și ne permite să creștem viteza de eșantionare: poate fi, prin urmare, utilizată fie pentru a scurta durata de scanare, fie pentru a crește rezoluția imaginii.

Un alt aspect important al CMR este suprimarea mișcării. În acest sens, ECG Gateing este utilizat pentru a elimina mișcarea diacului auto. Pentru a suprima mișcarea respiratorie, achiziția de imagini poate fi efectuată în reprize repetate (care necesită o bună cooperare a pacientului) sau cu tehnici de navigație care monitorizează mișcarea respiratorie, de exemplu, a diafragmei. În cele din urmă, RMN-ul în timp real este posibil într-o oarecare măsură și poate fi utilizat atunci când alte tehnici de suprimare a mișcării eșuează.

Pentru unele aspecte ale CMR, este necesar un agent de contrast intravenos. De exemplu, aceasta se referă la intensificarea tardivă și perfuzia miocardică, în timp ce morfologia și funcția cardiacă pot fi evaluate fără injectarea agentului de contrast. Cei mai des utilizați agenți de contrast sunt chelații metalului gadolinium (de exemplu, gadolinium (Gd)-DTPA), unde chelarea este necesară pentru a evita efectele toxice ale gadoliniului însuși. Substanțele de contrast sunt eliminate renal într-o formă nemodificată. Efectele secundare sunt rare, dar există anumite îngrijorări atunci când funcția renală este afectată. Din cauza asociațiilor observate cu fibroza sistemică nefrogenă,⁵³ de obicei, se recomandă evitarea agenților de contrast pe bază de Gd atunci când rata de filtrare glomerulară (GFR) este mai mică de 30 ml/min per 1,73 m². Imagistica de primă trecere a miocardului cu substanță de contrast, de obicei în repaus și cu stres vasodilatator, este utilizată pentru a determina perfuzia miocardică. Imaginile de intensificare tardivă cu gadolinium (sau îmbunătățire întârziată) sunt obținute la cel puțin 10 minute după injectarea de contrast și afișarea zonelor de

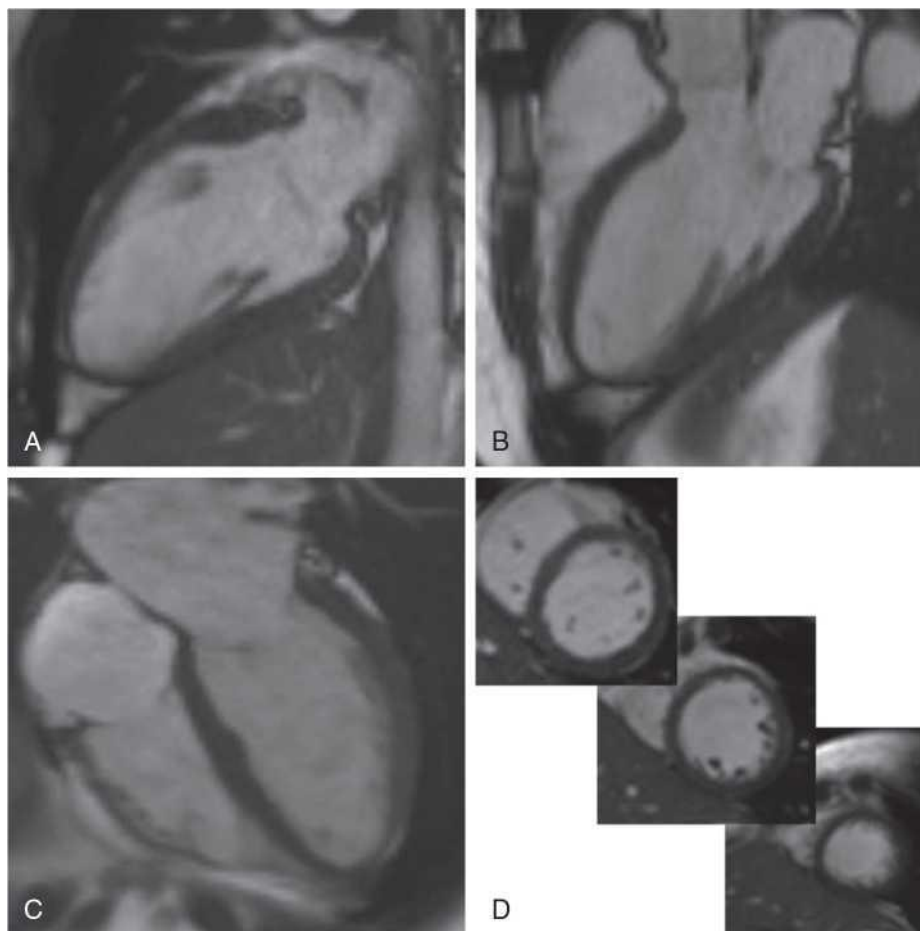


FIG. 13.17 CMR images in various standard anatomic planes. (A) Two-chamber long-axis view; **(B)** three-chamber view; **(C)** four-chamber view; and **(D)** short-axis views at the basal, mid-ventricular, and apical level. CMR, Cardiac magnetic resonance.

spațiu extracelular crescut în care Gd este prins și nu este spălat. În acest fel, cicatricile miocardice ischemice rețin Gd și apar strălucitoare în imaginile rezultate. Cu toate acestea, alte zone de cicatrice și fibroză crescută par la fel de strălucitoare, iar diferențierea între cicatricea ischemică (infarct miocardic) și cauzele nonischemice ale cicatricii și fibrozei (de exemplu, miocardită, cardiomiopatie hipertrofică) trebuie făcută pe baza morfologiei și a localizării cicatricii.

O examinare tipică CMR în contextul bolii coronariene va evalua mai întâi morfologia și funcția cardiacă. Vederile axiale, cu două și patru camere, precum și stivele de imagini pe axa scurtă, sunt utilizate pentru evaluarea morfologiei (Fig. 13.17). Stive de 10 până la 12 imagini contigue pe axa scurtă, dobândite la aproximativ 20 până la 30 de faze ale ciclului cardiac și afișate în bucle continue, sunt utilizate pentru a evalua vizual și cantitativ funcția globală și regională a ventriculului stâng. Această evaluare de bază este apoi urmată de secvențe de achiziție suplimentare care sunt adaptate la întrebarea clinică specifică. Mai exact, la pacienții cu boală coronariană cronică cunoscută sau suspectată, acestea vor include adesea perfuzia miocardică în repaus și stres, precum și imagini de îmbunătățire întârziată pentru a identifica cicatricea ischemică. Pentru a identifica localizarea patologiei detectate și pentru a atribui zone de funcționare afectată, perfuzie sau cicatrice unor artere coronare specifice, este utilizat în mod obișnuit modelul cu 17 segmente propus de Societatea Americană de Ecocardiografie⁵⁴ (Fig. 13.18).

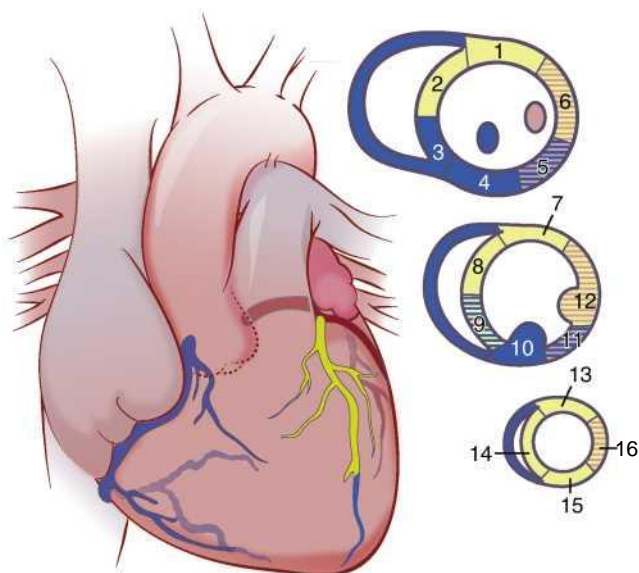
Detectarea ischemiei

În practica clinică, cele două metode de bază de identificare a ischemiei în CMR sunt (1) imagistica de perfuzie RM în timpul hiperemiei folosind vasodilatatoare (de obicei adenozină) și (2)

MR de stres cu dobutamina pentru a identifica anomaliile de mișcare a peretelui induse de stres. Ambele metode au o acuratețe diagnostică ridicată și o valoare prognostică dovedită (rata de evenimente de ordinul a 1% pe an dacă examinarea este normală).⁵⁵⁻⁵⁶ În practica clinică, CMR pentru stres cu adenozină este utilizată de aproximativ de patru ori mai frecvent decât CMR pentru stres cu dobutamina.⁵⁷

Imagistica CMR de stres cu dobutamina

În CMR de stres cu dobutamină, segmentele miocardice ischemice sunt identificate prin evaluarea mișcării locale a peretelui ventricularului stâng în patru secvențe standard de RMN cine (cu două camere, trei camere, patru camere și vedere pe axa scurtă) în repaus și în doze crescânde treptat de dobutamina de la 10 la 40 μ g/kg, dacă este necesar, până la 2 mg atropină pe min. Protocolul de medicație al CMR de stres cu dobutamina este egal cu cel al ecocardiografiei de stres.⁵⁸ Cu toate acestea, deoarece delimitarea granițelor endocardice în CMR este mai bună decât în ecocardiografie, acuratețea diagnosticului este mai mare dacă calitatea imaginii ecocardiografice este suboptimă.⁵⁹ În comparațiile cap la cap între stresul cu dobutamina și CMR de perfuzie de adenozină, precizia a fost egală.⁶⁰ Cu toate acestea, efectele secundare nu sunt rare și necesită o monitorizare atentă a pacienților, precum și a infrastructurii, pentru a gestiona evenimentele aritmice. Rata evenimentelor raportate este de 1,6% pentru fibrilația atrială,



Segment	Typical coronary territory
1 basal anterior	LAD
2 basal anteroseptal	LAD
3 basal inferoseptal	RCA
4 basal inferior basal	RCA
5 inferolateral basal	LCX or RCA
6 anterolateral	LCX or LAC
7 mid anterior	LAD
8 mid anteroseptal	LAD
9 mid inferoseptal	LAD or RCA
10 mijloc inferior	RCA
11 inferolateral mijlociu	LCX or RCA
12 mijloc anterolateral	LCX or LAD
13 anterior apical	LAD
14 septal apical	LAD
15 apical inferior	LAD
16 lateral apical	LCX or LAD
17 apical (nu este reprezentat)	LAD

SMOCHIN. 13.18 Segmente miocardice și teritorii coronariene în CMR. CMR, Cardiac rezonanță magnetică; LAC, venă cardinală anterioară stângă; LAD, artera descendentă anterioară stângă; LCX, artera circumflexă stângă; RCA, artera coronară dreaptă.

0,4% pentru tahicardia ventriculară (TV) nesuținută și 0,1% pentru TV suținută.⁶¹ Contraindicațiile pentru RMN de stres cu dobutamina includ sindroame coronariene acute, stenoză aortică severă, cardiomiopatie obstructivă hipertrofică și glaucom. Interesant, s-a arătat că adăugarea imagistică de perfuzie a stresului miocardic poate crește sensibilitatea unui CMR de stres cu dobutamina, în special în prezența hipertrofiei ventriculare stângi și/sau a anomaliilor de mișcare a peretelui segmentului miocardic în repaus.⁶²

Vasodilatator Stres CMR

Testul de perfuzie miocardică utilizat mai frecvent în CMR este perfuzia miocardică de stres vasodilatator cu injectare intravenoasă de agent de contrast pe bază de gadolinu. Deoarece gadoliniul este un agent de contrast pozitiv care apare strălucitor în imaginile ponderate T1, segmentele miocardice perfuzate în mod normal apar luminoase în secvențele de imagini ponderate T1 efectuate în repaus sau în hiperemie indusă farmacologic. Arterele coronare cu stenoză semnificative nu pot răspunde în mod adecvat la stimulii vasodilatatori, astfel încât influxul de

contrast în segmentele dependente este întârziat și teritoriile ischemice apar mai întinse decât segmentele normal perfuzionate ale miocardului (Fig. 13.19 și 13.20).

Cel mai frecvent, adenzina este utilizată pentru a induce hiperemie (140-210 $\mu\text{g/kg}$ pe minut timp de 3 minute). Doza tipică de contrast este de 0,05-0,1 mmol/kg greutate corporală, administrată în bolus. Adenzina are un timp de înjumătățire extrem de scurt de 12 până la 20 de secunde. Efectele secundare includ bronhospasmul și blocul atrioventricular (AV), dar sunt de natură tranzitorie, având în vedere timpul de înjumătățire foarte scurt al adenzinei. Cu toate acestea, tulburările de conducere și boala pulmonară obstructivă cronică severă (BPOC)/astmul sunt considerate contraindicații. Regadenoson poate fi o alternativă la pacienții care nu pot primi adenzină.⁶³

Pentru imagistica perfuziei miocardice, trebuie utilizate secvențe ponderate T1 cu o rezoluție spațială minimă de 2 mm până la 3 mm. În cele mai multe cazuri, sunt dobândite trei felii cu ax scurt (bazală, ventriculară mijlocie și apicală). Secvențele de perfuzie tipice sunt efectuate în reținerea respirației, deoarece prima trecere a agentului de contrast injectat durează aproximativ 10 secunde. Deși sunt disponibile abordări cantitative, imaginile sunt de obicei interpretate vizual. Compararea între odihnă și stres poate fi utilă pentru a evita constatările fals pozitive (sau între CMR de perfuzie de stres și îmbunătățirea tardivă, vezi următoarele).

Precizia diagnostică a imagisticii CMR de perfuzie miocardică de stres cu adenzină este mare. Validată împotriva prezenței stenozei arterei coronare în angiografia invazivă, sensibilitatea în studiul multicentric Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) a fost de 87% și specificitatea a fost de 83%.⁶⁴ Un standard de referință mai bun este măsurat invaziv FFR (care servește drept standard de aur pentru detectarea ischemiei). O meta-analiză din 2015 care a rezumat acuratețea diagnosticului diferitelor tehnici în comparație cu standardul de aur invaziv - FFR a rezumat, pentru imagistica CMR de perfuzie de stres, 15 studii și 1830 de vase. Sensibilitatea (în comparație cu FFR < 0,80) a perfuziei CMR a fost de 87%, specificitatea a fost de 91%, pentru un raport de șanse de diagnostic de 67, făcându-l testul neinvaziv care discriminează cel mai bine prezența și absența ischemiei (vezi Tabelul 13.4).⁶⁵ Având în vedere performanța de diagnosticare ridicată a perfuziei de stres CMR, ar fi adecvată utilizarea mai frecventă a acesteia pentru depistarea ischemiei, atât la pacienții cu boală coronariană suspectată, cât și cunoscută.

Viabilitatea miocardică și cicatrice

Identificarea miocardului viabil care este disfuncțional, dar care își poate recupera funcția după revascularizare este de o importanță crucială în evaluarea pacienților cu boală coronariană cronică. Conform unei meta-analize, revascularizarea segmentelor viabile reduce mortalitatea cu 78%,⁶⁶ întrucât revascularizarea segmentelor neviabile nu modifică mortalitatea. Mecanismele care pot duce la afectarea contractilității miocardului viabil sunt uimirea și hibernarea. Uimirea se referă la miocardul care prezintă disfuncție prelungită după ischemie sau disfuncție cronică datorată ischemiei repetitive și care își poate recăpăta funcția după normalizarea perfuziei. Hibernarea se referă la miocardul care prezintă disfuncție cronică din cauza fluxului coronarian redus în mod constant și care are potențialul de a-și recăpăta funcția după revascularizare. Imagistica tardivă de îmbunătățire a gadoliniului poate discrimina aceste două stări disfuncționale, dar viabile, cu potențialul de recuperare de la

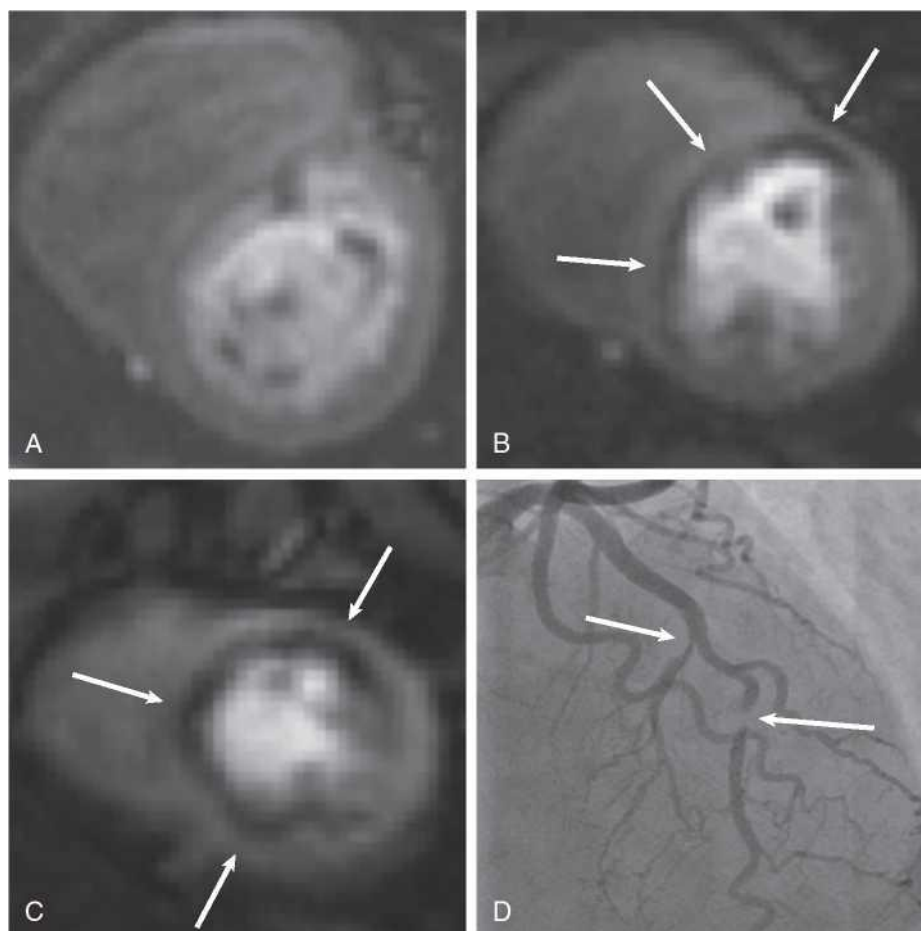


FIG. 13.19 Large myocardial perfusion defect in adenosine stress CMR. (A) Short-axis view, basal level: no perfusion defect. (B) Short-axis view, mid-ventricular level: stress-induced hypoenhancement in the mid-inferoseptal, mid-anteroseptal, and mid-anterior segment (arrows). (C) Short-axis view, apical level: hypoenhancement in the apical inferior, apical septal, and apical anterior segment (arrows). (D) Corresponding invasive coronary angiogram with a subtotal mid-LAD stenosis and stenosis of a septal branch (arrows). CMR, Cardiac magnetic resonance.

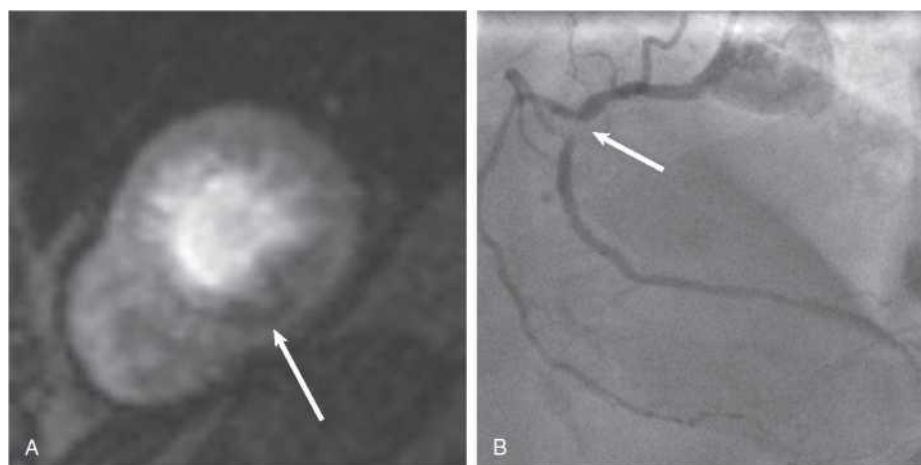


FIG. 13.20 Small myocardial perfusion defect in adenosine stress CMR. (A) Short-axis view, apical level: stress-induced hypoenhancement in the apical inferior segment (arrow). (B) Corresponding invasive coronary angiogram showing a high-grade proximal stenosis of an intermediate-size right coronary artery (arrow). CMR, Cardiac magnetic resonance.

miocardul deteriorat ireversibil în infarctul cronic. În miocardul vital, există puțin spațiu extracelular și agenții de contrast extravascular cu gadoliniu nu se acumulează deoarece membranele intacte îi împiedică să pătrundă în celulele viabile. În infarctul acut, pe de altă parte, agenții de contrast pe bază de gadoliniu pătrund în spațiul extracelular lărgit și sunt reținuți pentru a afișa hiperintensificare în imaginile ponderate T1. În țesutul cicatricial cronic se acumulează și agenți de contrast pe bază de gadoliniu (prin mecanisme neînțelese complet). Se presupune că spațiul extracelular crescut joacă un rol relevant.⁶⁷

Pentru imagistica cu gadoliniu tardiv, secvențe ponderate T1, de preferință cu rezoluție înaltă între 1,5 x 1,5

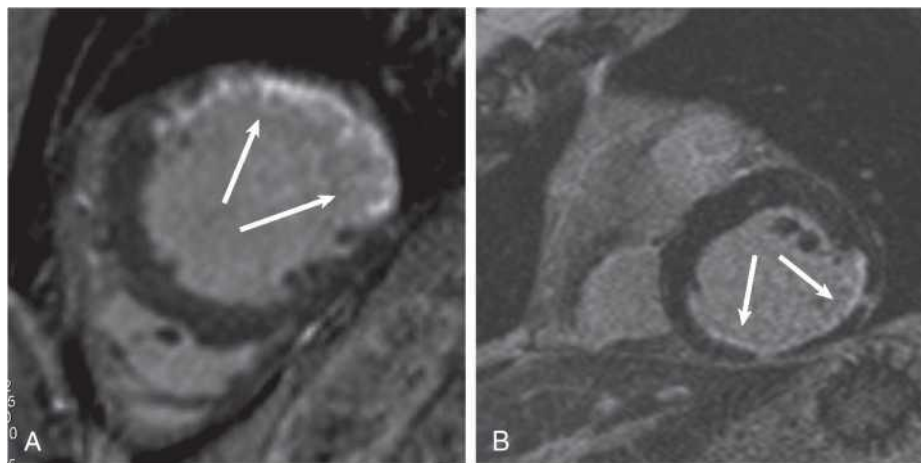
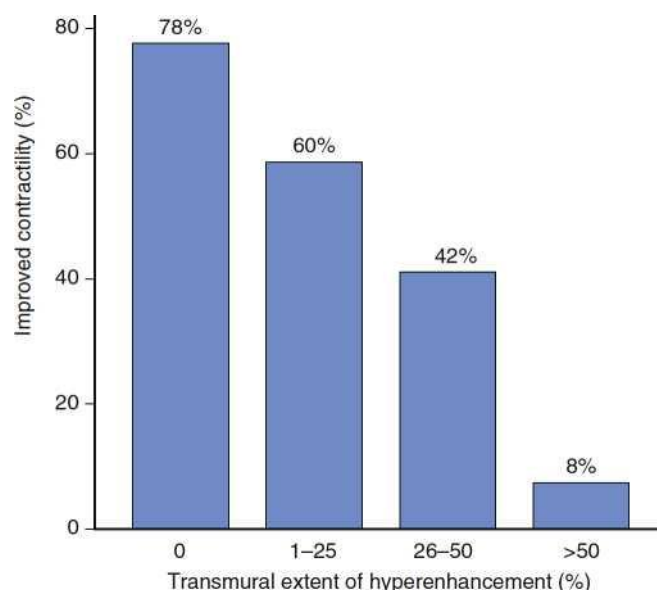


FIG. 13.21 Transmurality of scar in CMR (transmural vs nontransmural < 50%). (A) Transmural late enhancement of the lateral wall (arrows: anterolateral and inferolateral segment). **(B)** Late enhancement of the inferolateral wall, with transmurality in small areas and nontransmurality (< 50%) in the majority of the infarct territory (arrows: inferior and inferolateral segment). CMR, Cardiac magnetic resonance.

mm și 1,0 x 1,0 mm, sunt utilizate. Acestea sunt rulate în orientări standard cu două camere, trei camere, patru camere și pe axa scurtă.

Amploarea transmuralității determină probabilitatea ca un segment miocardic să-și recapete o contractilitate îmbunătățită după revascularizare (fig. 13.21 și 13.22). Important este că nu este o problemă „da/nu”, ci mai degrabă o chestiune de probabilitate. Acest lucru a fost demonstrat pentru prima dată de Kim și colab.⁶⁸ într-o lucrare de reper publicată în 2000, care examinează 41 de pacienți cu 806 segmente disfuncționale. Probabilitatea ca segmentele disfuncționale (hipokinezie, akinezie sau diskinezie) să îmbunătățească contractilitatea după revascularizare a variat de la 80%, dacă a existat absența completă a intensificării tardive, până la 2%, dacă intensificarea tardivă a fost transmurală (vezi Fig. 13.21). Important, în segmentele fără intensificare transmurală tardivă a gadolinului care au fost complet akinetice sau discinetice la momentul inițial, revascularizarea a dus la o contractilitate îmbunătățită în 100% din cazuri (12 din 12).⁶⁸ O meta-analiză a confirmat aceste constatări, demonstrând că intensificarea tardivă a gadolinului a avut o sensibilitate de 95% și o specificitate de 51% pentru a prezice recuperarea funcției după revascularizare, utilizând un limit de 50% transmuralitate pentru viabilitate.⁶⁹ Acest prag este folosit de obicei în practica clinică, etichetând segmentele miocardice cu transmuralitate mai mică de 50% a intensificării tardive drept „viabile” și pe cele cu mai mult de 50% amplificare tardivă drept „neviabile”. Potențial, adăugarea unei doze mici de dobutamină poate crește acuratețea diagnosticului RMN cardiac pentru evaluarea viabilității, dar acest lucru se face rar în practica clinică. Într-un substudiu al studiului multicentric, non-orb, randomizat, Tratamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH), care a înrolat un total de 1212 pacienți, 601 pacienți au fost supuși evaluării viabilității miocardice folosind fie SPECT, fie ecografie de stres cu dobutamina.⁷⁰ Acest studiu nu a reușit să demonstreze că evaluarea viabilității miocardice ar identifica pacienții cu un beneficiu de supraviețuire după grefarea bypassului coronarian. Cu toate acestea, mai multe limitări fac rezultatele studiului dificil de generalizat: (1) testarea viabilității nu a fost randomizată; (2) au fost prezente diferențe semnificative în caracteristicile inițiale ale grupurilor de pacienți; (3) a existat un grup relativ mic de pacienți fără viabilitate; și (4) a fost utilizată o clasificare binară a viabilității cu praguri controversate pentru extindere și absorbție.

100



SMOCHIN. 13.22 Relația dintre transmuralitatea cicatricii și probabilitatea de îmbunătățire funcțională. (Kim RJ, Wu E, Rafael A, și colab. Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă. N Engl J Med. 2000;343:1445-1453.)

Pe de altă parte, prezența intensificării tardive a gadoliniului identificată prin CMR are relevanță prognostică la pacienții cu boală coronariană și afectare a funcției ventriculare stângi.⁷¹ În mod interesant, chiar și identificarea accidentală a micilor cicatrici ischemice la indivizii asimptomatici, de exemplu, cu diabet, are o relevanță prognostică substanțială.⁷² Într-un studiu pe 107 indivizi diabetici care nu prezentau simptome și boala coronariană cunoscută, la 30 de pacienți a fost observată o îmbunătățire întârziată în concordanță cu cicatricea miocardică ischemică. Ratele lor de șanse pentru evenimente cardiace adverse majore (MACE) și deces au fost 3,7 și 3,6, respectiv, în comparație cu persoanele fără cicatrice. În prezent, totuși, nu există recomandări pentru screening-ul persoanelor asimptomatice cu CMR de intensificare întârziată.

Angiografie prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică este capabilă să vizualizeze lumenul arterei coronare și să identifice placa aterosclerotică coronară.⁷³ Cu toate acestea, rezoluția spațială limitată a RM și dimensiunile foarte mici ale vaselor coronare, împreună cu mișcarea rapidă, fac angiografia coronariană MR extrem de dificilă. Într-o meta-analiză, sensibilitatea pentru detectarea stenozei a fost de 89%, cu o specificitate de 78%; Echipamentul de 3 tesla, examinările întregii inimi și injecția de contrast au îmbunătățit acuratețea diagnosticului.⁷⁴ Cu toate acestea, imagistica coronariană prin CMR este prea dificilă și instabilă pentru a juca un rol clinic relevant și, în viitorul previzibil, imagistica CT va rămâne superioară RM în ceea ce privește vizualizarea directă a arterelor coronare. Numai pentru vizualizarea anomaliilor coronariene este considerată pe deplin adecvată utilizarea angiografiei RMN coronariene.⁷³

CT ȘI RMN: GHIDURI

Odată cu îmbunătățirile tehnice din ultimii ani și cu cantitatea mare de date clinice care au acumulat și confirmă valoarea clinică, diagnostică și prognostică a CT cardiacă și a RM cardiacă, cele două tehnici de diagnosticare au fost încorporate în numeroase ghiduri de practică clinică emise de societățile profesionale. De înțeles, autorii ghidurilor sunt reticenți în a include tehnici și aplicații noi, având în vedere rezultatele studiilor adesea prea pozitive ale validării timpurii a tehnologiei.

Pentru o boală coronariană suspectată stabilă, Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii atribuie, în ghidurile lor din 2012, o recomandare de clasa IIa („ar trebui luată în considerare”) pentru a stresa imagistica CMR de perfuzie dacă pacienții au o probabilitate intermediară până la mare pretest de apariție a bolii arterei coronariene și nu pot face mișcare (sau dacă sunt capabili să facă mișcare, dar au un ECG interpretabil).⁷⁵ O recomandare de clasa IIa este emisă pentru CTA coronariană dacă pacienții nu pot face exerciții fizice și au o probabilitate scăzută până la intermediară de apariție a bolii. O recomandare de clasa IIb („poate fi luată în considerare”) este dată pentru CTA coronariană la pacienții care pot exercita și au o probabilitate intermediară de boală înainte de testare. CTA coronariană este, de asemenea, aprobată cu o recomandare de clasă IIa dacă pacienții au o probabilitate intermediară pretest de apariție a bolii și un test de efort neconcludent, simptome în curs în ciuda unui test de efort normal sau nu pot fi supuși unui test de stres prin imagistică de perfuzie miocardică sau ecocardiografie de stres. revascularizarea stenozelor deja cunoscute.

Orientările privind boala coronariană stabilă, emise de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în 2013, fac - diferență între ECG de stres și testele de stres bazate pe imagistică, dar nu fac diferență între diferitele teste de ischemie imagistice disponibile.⁷⁶ Ei atribuie o recomandare de clasa I testelor imagistice de stres (mai degrabă decât ECG de stres) dacă probabilitatea pretestării în cazul suspectării bolii coronariene este mai mare de 50% sau dacă există afectarea funcției ventriculare stângi. De asemenea, ei atribuie o - recomandare de clasă IIa pentru testele imagistice de stres la pacienții simptomatici cu revascularizare anterioară și pentru evaluarea severității funcționale a leziunilor intermediare pe angiografia coronariană invazivă⁷⁶

În mod interesant, ESC recunoaște un rol potențial al imagistică de stres (recomandare clasa IIb) - de exemplu,

imagistica CMR de perfuzie miocardică a stresului - la persoanele asimptomatice, cu risc ridicat, afirmând că „La adulții asimptomatici cu diabet zaharat sau adulții asimptomatici cu un istoric familial puternic de CAD sau când un scor anterior de evaluare a riscului coronarian sugerează un scor de evaluare a riscului arterial coronarian. Pentru evaluarea avansată a riscului cardiovascular pot fi luate în considerare 400 sau mai multe teste de imagistică de stres (imagistica de perfuzie miocardică [MPI], ecocardiografie de stres; CMR de perfuzie).

Pentru CTA coronariană, ESC recunoaște un rol (recomandare clasa IIa) la pacienții cu suspiciune de boală coronariană, o probabilitate pretest între 15% și 50% și caracteristici adecvate ale pacientului pentru CT de înaltă calitate cu doză mică de radiații.

Este probabil ca liniile directe viitoare să consolideze recomandările care sprijină CTA coronariană la pacienții simptomatici, pe baza rezultatelor de la PROMISE și SCOT - HEART care au demonstrat rezultate comparabile sau chiar îmbunătățite pentru o abordare bazată pe CTA în comparație cu o abordare de testare funcțională.

CONCLUZII

Atât CT cardiacă (în principal sub formă de CTA coronariană) cât și RM cardiacă joacă un rol din ce în ce mai important în gestionarea pacienților cu boală coronariană suspectată sau cunoscută. CTA coronariană are aplicația sa majoră în excluderea stenozelor la pacienții cu o probabilitate relativ scăzută de boală înainte de testare. CMR, pe de altă parte, are un rol care se extinde la stadiile mai avansate ale bolii și include detectarea ischemiei la pacienții cu stenoze de artere coronare intermediare cunoscute sau simptome de revenire după revascularizare și evaluarea viabilității în contextul deciziilor complexe de revascularizare la pacienții cu anomalii de mișcare a peretelui regional. Ambele tehnologii necesită experiență în achiziția și interpretarea imaginilor, iar calitatea imaginii nu este constantă în toate subseturile de pacienți. Prin urmare, utilizarea lor depinde de circumstanțele regionale și specifice pacientului.

Tehnologia progresează atât în CT, cât și în RMN, iar noi aplicații sunt dezvoltate și evaluate în mod constant. Se poate aștepta ca rolul ambelor tehnici la pacienții cu boală coronariană cronică va continua să se extindă în viitor.

Referințe

1. Abbarsa S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al.: Ghidurile SCCT pentru performanța angiografiei computerizate coronariene: un raport al Comitetului de Ghid al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, *J Cardiovasc Comput Tomogr* 3:190-204, 2009.
2. Leipsic J, Abbarsa S, Achenbach S și colab.: Ghidurile SCCT pentru interpretarea și raportarea angiografiei CT coronariene: un raport al Comitetului de Ghid al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, *J Cardiovasc Comput Tomogr* 8(5):342-358, 2014.
3. Schuhbaeck A, Achenbach S, Layritz C și colab.: Calitatea imaginii a angiografiei CT coronare cu expunere la radiații ultra-scăzute cu o doză eficientă < 0,1 mSv utilizând achiziție în spirală înaltă și reconstrucție iterativă bazată pe date brute, *Eur Radiol* 23(3):597-606, 2013.
4. Hell MM, Bittner D, Schuhbaeck A, și colab.: Angiografie coronariană cu pitch înalt declanșată prospectiv de ECG cu CT cu sursă dublă de a treia generație la tensiunea tubului de 70 kVp: fezabilitate, calitatea imaginii, doza de radiație și efectul reconstrucției iterative, *J Cardiovasc Comput Tomogr*.
5. Chinnaiyan KM, Boura JA, DePetrus A și colab.: Advanced Cardiovascular Imaging Consortium Coinvestigators. Reducerea progresivă a dozei de radiații din angiografia tomografică computerizată coronariană într-un program colaborativ de îmbunătățire a calității la nivel de stat: rezultate de la Advanced Cardiovascular Imaging Consortium, *Circ Cardiovasc Imaging* 6:646-654, 2013.
6. Rochitte CE, George RT, Chen MY și colab.: Angiografie computerizată și perfuzie pentru a evalua stenoza arterei coronare care cauzează defecte de perfuzie prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici: studiul CORE320, *Eur Heart J* 35:1120-1130, 2014.
7. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG și colab.: Performanța diagnostică a angiografiei tomografice computerizate coronariene cu 64 de detectoare multiple pentru evaluarea stenozei arterei coronare la indivizi fără boală coronariană cunoscută, *J Am Coll Cardiol* 52:1724-1732, 2008.
8. Meijboom WB, Meijis MF, Schuijff JD și colab.: Precizia diagnostică a angiografiei coronariene cu tomografie computerizată cu 64 de secțiuni: un studiu prospectiv, multicentric, multivendor, *J Am Coll Cardiol* 52: 2135-2144, 2008.

9. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M și colabor.: Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT, *N Engl J Med* 359:2324-2336, 2008.
10. Menke J, Kowalski J: Acuratețea diagnosticului și utilitatea angiografiei CT coronariene cu luearea în considerare a rezultatelor neevaluabile: o revizuire sistematică și metaanaliză Bayesiană multivariabilă cu efecte aleatoare cu intenția de a diagnostică, *Eur Radiol* 26(2):451-458, 2016.
11. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR și colabor.: Angiografia coronariană tomografică computerizată cu 64 de secțiuni la pacienții cu probabilitate pretest mare, intermediară sau scăzută de boală coronariană semnificativă, *J Am Coll Cardiol* 50:1469-1475, 2007.
12. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, și colabor.: Valoarea prognostică a angiografiei tomografice computerizate coronariene pentru predicția evenimentelor cardiace la pacienții cu suspiciune de boală coronariană, *JACC Cardiovasc Imaging* 2:404-411, 2009.
13. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N și colabor.: Incidența mortalității și severitatea sclerozei aterosclerozei coronariene evaluate prin angiografie cu tomografie computerizată, *J Am Coll Cardiol* 52:1335-1343, 2008.
14. Otaki Y, Arsanjani R, Gransar H, et al.: Ce am învățat de la CONFIRM? Implicații prognostice dintr-un studiu de cohortă internațional multicentric prospectiv de observație a pacienților consecutivi supuși angiografiei coronariene computer-tomografice, *J Nucl Cardiol* 19:787-795, 2012.
15. Min JK, Dunning A, Lin FY și colabor.: CONFIRM Investigators. Diferențele legate de vârstă și sex în riscul de mortalitate pentru toate cauzele, bazate pe rezultatele angiografiei coronariene computerizate, rezultate din Internațional Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) de 23.854 de pacienți fără boală coronariană cunoscută, *J Am Coll Cardiol* .
16. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, et al.: CONFIRM Registry Investigators. Angiografia coronariană tomografică computerizată ca un element de control al procedurilor chirurgicale și de diagnostic invazive: rezultate din registrul multicentric CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter), *J Am Coll Cardiol* 60(20):2103-2114, 2012.
17. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR și colabor.: PROMISE Investigators. Rezultatele testării anatomice versus funcționale pentru boala coronariană, *NEngl J Med* 372(14):1291-1300, 2015.
18. Investigatorii SCOT-HEART: angiografia coronariană CT la pacienții cu suspiciune de angină pectorală datorată bolii coronariene (SCOT-HEART): un studiu deschis, cu grupuri paralele, multicentric, *Lancet* 385(9985):2383-2391, 2015.
19. Linde JJ, Hove JD, Sorgard M și colabor.: Impactul clinic pe termen lung al angiografiei CT coronariene la pacienții cu durere toracică acută recentă: studiul randomizat controlat CATCH, *J Am Coll Cardiol* 8:1404-1413, 2015.
20. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA și colabor.: O comparație a tomografiilor computerizate cardiace și a testului de electrocardiogramă de efort de efort pentru investigarea durerii toracice stabile: rezultatele clinice ale studiului prospectiv randomizat CAPP, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:441-448, 2015.
21. Vanhoenacker PK, Decramer I, Bladt O, și colabor.: Angiografie cu tomografie computerizată multidetector pentru evaluarea restenozei în stent: meta-analiză a performanței diagnostice, *BMC Med Imaging* 8:14, 2008.
22. Onuma Y, Dudek D, Thuesen L și colabor.: Rezultatele angiografice de tomografie computerizată multislice clinice și funcționale de cinci ani după implantarea coronariană a schelei polimerice complet resorbabile cu eluare de everolimus la pacienții cu boală coronariană de novo: studiul de cohortă A ABSORB, *JACC Cardiovasc Interv* .
23. Barbero U, Iannaccone M, d'Ascenzo F, et al.: 64 sensibilitatea și specificitatea tomografiilor computerizate slice-coronary în evaluarea stenozei grefei de bypass coronarian: o meta-analiză, *Int J Cardiol* 216:52-57, 2016.
24. Heye T, Kauczor HU, Szabo G, Hosch W: Angiografia tomografică computerizată a grefelor de bypass coronarian: robustețe în situații de urgență și clinice, *Acta Radiol* 55(2):161-170, 2014.
25. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, și colabor.: Relația dintre angiografia coronariană neinvazivă cu tomografie computerizată multi-slice și imagistica de perfuzie miocardică, *J Am Coll Cardiol* 48:2508-2514, 2006.
26. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, et al.: CONFIRM Registry Investigators. Angiografia coronariană tomografică computerizată ca un element de control al procedurilor chirurgicale și de diagnostic invazive: rezultate din registrul multicentric CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter), *J Am Coll Cardiol* 60(20):2103-2114, 2012.
27. Min JK, Taylor CA, Achenbach S, și colabor.: Rezervă de flux fracționară noninvazivă derivată din angiografia CT coronariană: date clinice și principii științifice, *JACC Cardiovasc Imaging* 8(10):1209-1222, 2015.
28. Nprgaard BL, Leipsic J, Gaur S și colabor.: NXT Trial Study Group. Performanța diagnostică a rezervei de flux fracționară non-invazivă derivată din angiografia tomografică computerizată coronariană în boala coronariană suspectată: studiul NXT (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps), *J Am Coll Cardiol* 63(12):1145-1155, 2014.
29. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA și colabor.: Investigatorii PLATFORM. Rezultatele clinice ale rezervei fracționale de flux prin strategiile de diagnostic ghidate de angiografie tomografică computerizată vs. îngrijire obișnuită la pacienții cu suspiciune de boală coronariană: studiul prospectiv longitudinal al FFR(CT): studiu de rezultat și impactul resurselor, *Eur Heart J* 36(47):3359-3367, 2015.
30. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, și colabor.: Distribuția de vârstă și sex a calciului arterei coronare detectată prin tomografie cu fascicul de electroni, *Am J Cardiol* 87:1335-1339, 2001.
31. McClelland RL, Chung H, Detrano R și colabor.: Distribuția calciului arterei coronare în funcție de rasă, sex și vârstă: rezultate din studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), *Circulation* 113:3077-3086, 2006.
32. Schermund A, Mohlenkamp S, Berenbein S și colabor.: Evaluarea bazată pe populație a aterosclerozei coronare subclinice folosind tomografie computerizată cu fascicul electric, *Atherosclerosis* 185:117-182, 2006.
33. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, și colabor.: Zona de calciu a arterei coronare prin tomografie computerizată cu fascicul de electroni și zona plăcii aterosclerotice coronare. Un studiu histopatologic corelativ, *Circulation* 92:2157-2162, 1995.
34. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC și colabor.: Calcificarea arterei coronare în comparație cu grosimea intima-media carotidă în predicția incidenței bolilor cardiovasculare: Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), *Arch Intern Med* 168(12):1333-1339, 2008.
35. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ și colabor.: Calciul coronarian ca predictor al evenimentelor coronariene în patru grupuri rasiale sau etnice, *N Engl J Med* 358:1336-1345, 2008.
36. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Stratificarea riscului coronarian, discriminarea și îmbunătățirea reclassificării bazate pe cuantificarea aterosclerozei coronariene subclinice: studiul Heinz Nixdorf Recall, *J Am Coll Cardiol* 56(17):1397-1406, 2010.
37. Marwan M, Ropers D, Pflederer T și colabor.: Caracteristicile clinice ale pacienților cu leziuni coronariene obstructive în absența calcificării coronariene: o evaluare prin angiografie CT coronariană, *Heart* 95:1056-1060, 2009.
38. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al.: ACCF/AHA 2007 document de consens de experti clinici privind scorul de calciu în arterele coronare prin tomografie computerizată în evaluarea globală a riscului cardiovascular și în evaluarea pacienților cu durere toracică: un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF0000HA) Tomografie computerizată cu fascicul de electroni, *Circulation* 115:402-426, 2007.
39. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM și colabor.: Grupul operativ pentru criteriile de utilizare adecvate a Fundației Colegiului American de Cardiologie; Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară; Colegiul American de Radiologie; Asociația Americană a Inimii; Societatea Americană de Ecocardiografie; Societatea Americană de Cardiologie Nucleară; Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiovasculară; Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare; Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 criterii de utilizare adecvate pentru tomografia computerizată cardiacă. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, al Colegiului American de Radiologie, al Asociației Americane de Cardiologie Nucleară, al Societății Nord-Americană pentru Imagistica Cardiovasculară, al Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și al Societății J. Amson pentru Remedii Cardiologice 56(22):1864-1894, 2010.
40. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB și colabor.: Valoarea prognostică a angiografiilor tomografice computerizate coronariene multidetector pentru predicția mortalității pentru toate cauzele, *J Am Coll Cardiol* 50:1161-1170, 2007.
41. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N și colabor.: Incidența mortalității și severitatea sclerozei aterosclerozei coronariene evaluate prin angiografie cu tomografie computerizată, *J Am Coll Cardiol* 52:1335-1343, 2008.
42. Min JK, Dunning A, Lin FY și colabor.: CONFIRM Investigators. Diferențele legate de vârstă și sex în riscul de mortalitate pentru toate cauzele, bazate pe rezultatele angiografiilor coronariene computerizate prin tomografie computerizată, rezultate din Internațional Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) de 23.854 de pacienți fără boală coronariană cunoscută, *J Am Coll Cardiol* : 849-1860, 598-180.
43. Al-Mallah MM, Qureshi W, Lin FY, et al.: Angiografia CT coronariană îmbunătățește stratificarea riscului față de scorul de calciu coronarian la pacienții simptomatici cu suspiciune de boală coronariană? Rezultate din registrul internațional CONFIRM prospectiv multicentric, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15(3): 267-267, 2014.
44. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H și colabor.: Caracteristicile angiografiilor tomografice computerizate ale plăcilor aterosclerotice care au ca rezultat sindrom coronarian acut, *J Am Coll Cardiol* 54:49-57, 2009.
45. Park HB, Heo R, o Hartaigh B, et al.: Caracteristicile plăcii aterosclerotice prin angiografia CT identifică leziunile coronariene care provoacă ischemie: o comparație directă cu rezerva de flux fracțional, *JACC Cardiovasc Imaging* 8(1): 1-1, 2015.
46. Diaz-Zamudio M, Dey D, Schuhbaeck A, și colabor.: Sarcina cantitativă automată a plăcii din angiografia CT coronară prezice în mod neinvaziv semnificația hemodinamică prin utilizarea rezervei de flux fracționat în leziunile coronariene intermediare, *Radiology* 276(2):408-415, 2015.
47. Chow BJ, Small G, Yam Y, et al.: CONFIRM Investigators. Implicații prognostice și terapeutice ale terapiei cu statine și aspirină la persoanele cu boală coronariană neobstructivă: rezultate din registrul CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter registry), *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 35:981-989, 2015.
48. Schepis T, Achenbach S, Marwan M, și colabor.: Prevalența defectelor de perfuzie miocardică de prim pasaj detectate prin CT cu sursă duală îmbunătățește contrastul la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, *Eur Radiol* 20(7):1607-1614, 2010.
49. Danad I, Szponofka J, Schulman-Marcus J, Min JK: Evaluarea statică și dinamică a perfuziei miocardice prin tomografie computerizată, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17(8):836-844, 2016. pii: jew044.
50. Pelgrim GJ, Dorrius M, Xie X, și colabor.: The dream of a one-stop-shop: meta-analysis on myocardial perfusion CT, *Eur J Radiol* 84(12):2411-2420, 2015.
51. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H și colabor.: Precizia diagnostică a imagisticii de perfuzie miocardică de stres în comparație cu angiografia coronariană invazivă cu metaanaliză cu rezervă de flux fracționat, *Circ Cardiovasc Imaging* 8(1), pii: e002666, 2015.
52. Gotschy A, Niemann M, Kozek S și colabor.: Rezonanța magnetică cardiovasculară pentru evaluarea bolii coronariene, *Int J Cardiol* 193:84-92, 2015.
53. Morcos SK: Fibroza sistemică nefrogenă în urma administrării de substanțe de contrast pe bază de gadolinium extracelular: este stabilitatea moleculei de agent de contrast un factor important în patogenia acestei afecțiuni? *Br J Radiol* 80:73-76, 2007.
54. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al.: Recomandări pentru cuantificarea camerei cardiace prin ecocardiografie la adulți: o actualizare de la Societatea Americană de Ecocardiografie și Asociația Europeană de Imagistica Cardiovasculară, *J Am Soc Echocardiogr* 28(1):1-39, e14, 2015.
55. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS și colabor.: Valoarea prognostică a imagisticii prin rezonanță magnetică cardiacă de stres la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată: o revizuire sistematică și meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 62:826-838, 2013.
56. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, și colabor.: Valoarea prognostică a rezonanței magnetice cardiace de stres normal la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată: o meta analiză, *Circ Cardiovasc Imaging* 6:574-582, 2013.
57. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al.: European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry—multinational results from 57 centers in 15 states, *J Cardiovasc Magnetic Reson* 15:9, 2013.
58. Schwitler J, Arai AE: Evaluarea ischemiei și viabilității cardiace: rolul rezonanței magnetice cardiovasculare, *Eur Heart J* 32:799-809, 2011.
59. Nagel E, Lehmkühl HB, Boks C și colabor.: Diagnosticul neinvaziv al anomaliilor de mișcare a peretelui induse de ischemie cu utilizarea RMN-ului de stres cu dobutamină cu doze mari: comparație cu ecocardiografia de stres cu dobutamina, *Circulation* 99:763-770, 1999.
60. Manka R, Jahnke C, Gebker R și colabor.: Comparație directă a imaginilor de perfuzie MR de primă trecere în timpul adenozei și stresului cu dobutamina/atropină în doze mari, *Int J Cardiovasc Imaging* 27: 995-1002, 2011.
61. Wahl A, Paetsch I, Gollersch A, et al.: Siguranța și fezabilitatea rezonanței magnetice cardiovasculare stresului cu dobutamina-atropină în doză mare pentru diagnosticul ischemiei miocardice: experiență în 1000 de cazuri consecutive, *Eur Heart J* 25:1230-1236, 2004.
62. Gebker R, Jahnke C, Manka R și colabor.: Valoarea suplimentară a imagisticii perfuziei miocardice în timpul rezonanței magnetice a stresului cu dobutamina pentru evaluarea bolii coronariene, *Circ Cardiovasc Imaging* 1:122-130, 2008.
63. Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY și colabor.: Regadenoson și adenoza sunt vasodilatatoare echivalente și sunt superioare dipiridamolului - un studiu al rezonanței magnetice cardiovasculare cu perfuzie cantitativă de primă trecere, *J Cardiovasc Magnet Reson* 15:85, 2013.
64. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF și colabor.: Rezonanță magnetică cardiovasculară și tomografie computerizată cu emisie de foton unic pentru diagnosticul bolii coronariene (CE-MARC): un studiu prospectiv, *Lancet* 379:453-460, 2012.
65. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, și colabor.: Precizia diagnostică a imagisticii de perfuzie miocardică de stres în comparație cu angiografia coronariană invazivă cu metaanaliză cu rezervă fracțională de flux, *Circ Cardiovasc Imaging* 8, 2015, <http://dx.doi.org/10.1161/0.261RCIMAGO.0>
66. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelsion JE: Testarea viabilității miocardice și impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție a ventriculului stâng : o meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 39:1151-1158, 2002.
67. Van Assche LM, Kim HW, Kim RJ: Cardiac MR pentru evaluarea viabilității miocardice, *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 9:163-168, 2013.
68. Kim R, Wu E, Rafael A, și colabor.: Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă, *N Engl J Med* 343:1445-1453, 2000.
69. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ: Imagistica CMR care evaluează viabilitatea la pacienți cu disfuncție ventriculară cronică din cauza bolii coronariene: o meta-analiză a studiilor prospective, *JACC Cardiovasc Imaging* 5:494-508, 2012.
70. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al.: STICH Trial Investigators. Viabilitatea miocardică și supraviețuirea în disfuncția ventriculară stângă ischemică, *N Engl J Med* 364:1617-1625, 2011.
71. Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA și colabor.: Valoarea prognostică a viabilității miocardice prin rezonanță magnetică îmbunătățită întârziată la pacienții cu boală coronariană și fracțiune de ejeție scăzută: impactul terapiei de revascularizare, *J Am Coll Cardiol* 59:825-833, 2012.
72. Kwong RY, Sattar H, Wu H și colabor.: Incidența și implicația prognostică a cicatricii miocardice necunoscute caracterizate prin rezonanță magnetică cardiacă la pacienții diabetici fără dovezi clinice de infarct miocardic, *Circulation* 118:1011-1020, 2008.

73. Dweck MR, Puntman V, Vesey AT și colab.: Imagistica RM a arterelor coronare și a plăcilor, *JACC Cardiovasc Imaging* 9:306-316, 2016.
74. Di Leo G, Fisci E, Secchi F și colab.: Precizia diagnostică a angiografiei prin rezonanță magnetică pentru detectarea bolii coronariene: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Eur Radiol* 26:3706-3718, 2016.
75. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J și colab.: Fundația Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii. Ghidul 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS pentru diagnosticul și gestionarea pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American al Medicilor, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Asociația Americană de Chirurgie Toracică, Asociația de Prevenție și Asociația Cardiovasculară, Societatea de Prevenție și Cardiovasculară of Thoracic Surgeons, *Circulation* 126:e354-e471, 2012.
76. Membrii grupului operativ, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S și colab.: Comitetul ESC pentru Ghid de practică, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H și colab.; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, et al. Orientări 2013 ESC privind managementul bolii coronariene stabile: Grupul de lucru pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Hear J* 34:2949-3003, 2013.



ANGIOGRAFIE CORONARĂ, 194

REZERVA DE DEBUT CORONARĂ, 194

REZERVA FRAȚIONALĂ DE DEBUT,
195

Date care susțin utilitatea clinică a
Măsurarea FFR, 196

IMAGINIE INTRAVASCULARĂ, 199

Ecografia, 199

Tomografia cu coerență optică, 199

INDEXUL MICROCIRCULATORII

REZISTENȚA, 201

EVALUAREA DURERILOR TORACICE ȘI

A BOLII CORONARIANE FĂRĂ
OBSTRUCTIVE, 201

CONCLUZIE, 201

REFERINȚE, 202

Când testarea neinvazivă pentru boala coronariană (CAD) este neconcludentă sau sugerează că este necesară testarea invazivă pentru o patologie semnificativă. Angiografia coronariană cu raze X oferă o imagine de ansamblu asupra circulației coronariene și în special ajută la identificarea CAD epicardică obstructivă. Cu toate acestea, angiografia coronariană este adesea înșelătoare. CAD cu apariție semnificativă poate să nu fie responsabilă pentru ischemia miocardică și simptomele, în timp ce boala epicardică difuză oculta care nu este evidentă pe angiografie poate fi. Mai mult, angiografia coronariană se concentrează pe boala epicardică obstructivă fixă, dar nu oferă informații privind disfuncția endotelială sau vasospasmul și nici nu identifică disfuncția microvasculară coronariană. O serie de tehnici adjuvante, care includ atât măsuri pe bază de sârmă coronariană, cât și sisteme pe bază de cateter, permit interogarea ulterioară a circulației coronariene în momentul angiografiei coronariene. Acest capitol se va concentra pe principalele metode de evaluare a fiziologiei coronariene și anume rezervele de flux coronarian, rezervele de flux fracționat și indicele rezistenței microcirculatorii, precum și cele două metode principale de imagistică invazivă a anatomiei coronare epicardice și anume ecografia intravasculară și tomografia de coerență optică.

ANGIOGRAFIE CORONARĂ

Angiografia coronariană este definită ca vizualizarea arterelor coronare după injectarea mediului de contrast. De obicei, diagnosticul angiografic al CAD este făcut subiectiv de către cardiologul care a efectuat procedura. În general, se raportează o estimare vizuală a severității unei îngustări coronariene, pentru care o stenoză de 50% este considerată boală coronariană obstructivă și mai mult de 70% stenoză ca boală coronariană semnificativă. Au fost create sisteme de clasificare care vizează standardizarea interpretării unei angiograme care încorporează caracteristici ale leziunii precum gradul de calcificare, lungimea, excentricitatea, tortuozitatea și localizarea la o bifurcație. Aceste tehnici, totuși, sunt limitate în mod inerent de variabilitatea interobservatori.¹

Angiografia coronariană cantitativă este o metodă asistată de computer de măsurare a lungimii leziunii și a severității stenozei. Prin utilizarea unui obiect de dimensiune cunoscută, cum ar fi cateterul, pentru a calibra sistemul, angiografia coronariană cantitativă este, în mod ideal, mai puțin subiectivă și mai precisă decât alte metode. Din păcate, și el este predispus la erori și subiectivitate datorită tehnicii operatorului. În ciuda acestor probleme, prezența și severitatea bolii coronariene, așa cum sunt evaluate prin angiografia coronariană, sunt predictori ai - rezultatului advers pe termen lung.

O serie de limitări ale angiografiei îi împiedică capacitatea de a diagnostica cu acuratețe boala coronariană, în special în situația de îngustare moderată sau difuză. În primul rând, deoarece angiografia este o reprezentare bidimensională a unui obiect tridimensional, o îngustare excentrică poate fi omisă dacă unghiul corect nu este folosit pentru imaginea vasului.² În al doilea rând, deoarece o zonă bolnavă a unei artere coronare este în general comparată cu o zonă „normală” adiacentă, pacienții cu boală difuză fără nicio componentă focală pot fi clasificați incorect ca având artere coronare normale. În cele din urmă, angiografia evidențiază lumenul arterei coronare, dar nu oferă informații despre peretele vasului. Remodelarea pozitivă a arterei la locul dezvoltării plăcii aterosclerotice poate duce la conservarea lumenului și la o angiografie aproape normală, care ascund ateroscleroza de angiograf. Din cauza acestor limitări au fost dezvoltate o serie de tehnici adjuvante pentru a îmbunătăți diagnosticul invaziv al bolii cardiace ischemice.

REZERVA DE DEBUT CORONARĂ

Rezerva de flux coronarian (CFR) este definită ca raportul dintre debitul maxim sau hiperemic pe un vas coronarian și debitul de repaus.³ Poate fi măsurat invaziv cu un ghid coronarian cu vârf Doppler care determină viteza coronariană în repaus și în timpul hiperemiei, de obicei indusă cu adenosină intracoronară sau intravenoasă.⁴ Deoarece viteza este proporțională cu debitul, rezerva de viteză coronariană este o reflectare a CFR. Dacă în plus față de viteză se cunoaște aria vasului coronarian, se poate calcula CFR-ul absolut. De asemenea, CFR poate fi măsurat invaziv prin utilizarea unei tehnici de termodiluție pe bază de sârmă.⁵ Pe unul dintre firele de presiune coronariene disponibile comercial (St. Jude Medical, MIN), senzorul de presiune poate acționa și ca un termistor. Cu software-ul disponibil în comerț, arborele firului acționează ca un termistor proximal. Soluția salină la temperatura camerei poate fi injectată în artera coronară și acest sistem va calcula timpul de tranzit, care este invers - proporțional cu fluxul coronarian. După trei injecții în repaus, se calculează timpul mediu de tranzit în repaus. Hiperemia este apoi indusă cu adenosină intravenoasă și se efectuează trei injecții pentru a determina timpul mediu de tranzit hiperemic. CFR se măsoară în această situație prin împărțirea timpului mediu de tranzit de repaus la timpul de tranzit mediu hiperemic. CFR derivat din termodiluție a fost validat pe modele animale și umane și a fost comparat într-un model animal cu un standard de referință de flux absolut.⁵⁻⁷ Se pare

că se corelează mai strâns cu standardul decât CFR derivat Doppler.

Un CFR normal este considerat a fi mai mare de 2,0 și la majoritatea pacienților ar trebui să fie undeva între 3 și 5. Inițial, CFR invaziv a fost efectuat pentru a interoga semnificația funcțională a unei stenoze coronariene intermediare, studii care arată o corelație între CFR și testele neinvazive pentru ischemie.⁸ Cu toate acestea, o serie de limitări ale CFR măsurată invaziv i-au afectat utilitatea clinică largă. În primul rând, poate fi dificil de măsurat cu un fir Doppler din cauza provocării de a obține un semnal Doppler adecvat. În al doilea rând, deoarece CFR se bazează pe fluxul de repaus pentru calculul său, repetabilitatea măsurătorilor este mai mică decât optimă. Orice perturbare hemodinamică, cum ar fi o modificare a ritmului cardiac, a tensiunii arteriale sau a contractilității ventriculare stângi, va modifica semnificativ valoarea CFR ca urmare a modificării fluxului de repaus.⁹ Lipsa unei limite clare între CFR normal și anormal face dificilă utilizarea pentru deciziile clinice. Deoarece există un interval de valori CFR normale între aproximativ 2,5 și 6, la un pacient o valoare de 3,0 ar putea fi normală, în timp ce la un alt pacient CFR normal poate fi 5,0 și, prin urmare, o valoare înregistrată de 3,0 ar putea fi destul de anormală. În cele din urmă, prin definiție CFR este o măsură a întregii circulații coronariene. Interogarea vasul epicardic precum și microvascularizarea coronariană (Fig. 14.1). Prin urmare, o valoare scăzută a CFR poate fi un rezultat al CAD epicardică semnificativă, disfuncție microvasculară sau ambele.¹⁰ Din toate aceste motive, CFR măsurată invaziv a fost în mare măsură abandonată ca metodă de interogare a leziunilor coronare intermediare. Cu toate acestea, la pacienții cu vase coronariene epicardice cu aspect normal, CFR măsurată invaziv poate fi utilizată pentru a evalua funcția microvasculară. Cu toate acestea, din cauza limitărilor menționate anterior și a disponibilității altor metode de evaluare a microvasculaturii independent de sistemul epicardic (de exemplu, indicele rezistenței microcirculatorii, care va fi discutat mai târziu), CFR măsurată invaziv nu este efectuată de rutină pe o bază clinică.

REZERVA DE DEBUT FRAȚIONARĂ

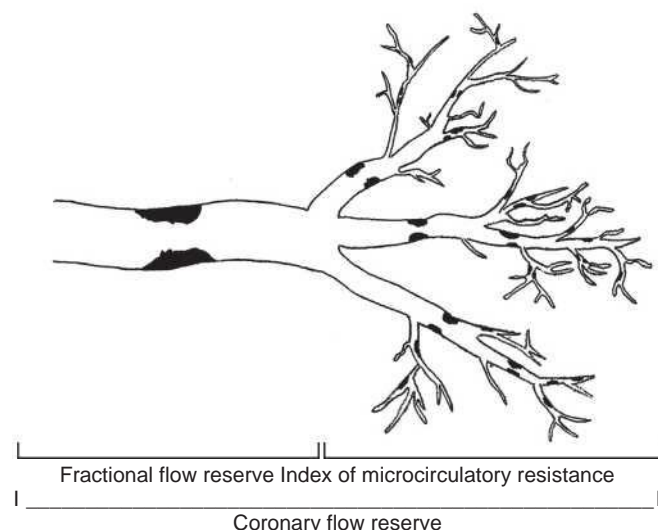


FIG. 14.1 Diagram depicting the coronary circulation. Fractional flow reserve is a specific of the epicardial coronary artery resistance, index of microcirculatory resistance interrogates the microvascular resistance independent of the epicardial system, and coronary flow reserve assesses the entire coronary circulation, both the epicardial artery and the microcirculation. (Reproduced with permission from Yong AS, Fearon WF. Coronary microvascular dysfunction after ST-segment-elevation myocardial infarction: local or global phenomenon? *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:201-203.)

Din cauza problemelor legate de CFR menționate mai devreme, la începutul anilor 1990 Pijls, De Bruyne și colab. a introdus rezerva fracționată de flux (FFR) ca metodă de evaluare a semnificației funcționale a CAD epicardică.^{11,12} FFR este definită ca debitul sanguin miocardic maxim în prezența unei stenoze epicardiale comparativ cu debitul maxim în absența ipotetică a stenozei. În timpul hiperemiei maxime, rezistența microvasculară este redusă la minimum și se presupune a fi similară în prezența și absența unei stenoze epicardice. Prin urmare, debitul devine proporțional cu presiunea, iar definiția pentru FFR poate fi enunțată ca presiune distală în prezența unei stenoze comparativ cu presiunea distală în absența teoretică a stenozei. Într-un vas epicardic normal, presiunea coronariană distală este similară cu presiunea coronariană proximală. Prin urmare, într-un vas epicardic bolnav, care ar fi presiunea coronară distală în absența bolii poate fi aproximată prin măsurarea presiunii coronare proximale. Acest concept permite măsurarea invazivă a FFR prin utilizarea unui fir de presiune coronarian pentru a măsura presiunea distală medie în timpul hiperemiei maxime și împărțirea acesteia la presiunea coronariană sau aortică proximală medie măsurată simultan cu cateterul de ghidare (Fig. 14.2).

FFR are o serie de atribute unice care o fac mai atractivă decât CFR pentru evaluarea CAD epicardică (caseta 14.1).¹³ În primul rând, are o valoare normală de 1,0 la fiecare pacient și fiecare vas. În al doilea rând, are o valoare limită bine definită de 0,75, cu o zonă „gri” extinzându-se la 0,80. Dacă valoarea FFR este peste 0,80, atunci se poate presupune că vasul epicardic interogată nu este responsabil pentru ischemia semnificativă. Valorile FFR sub 0,75 indică faptul că boala vasculară epicardică este responsabilă de ischemie, în timp ce valorile

Derivarea rezervei fracționale de flux

$$\begin{aligned} \text{FFR Flux miocardic (stenoză)} \\ = \text{Flux miocardic (normal)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Myocardial Flow} &= \frac{\text{A Pressure}}{\text{Resistance}} \\ \text{FFR} &= \frac{(P_d - P_v) / \text{Resistance}}{(P_a - P_v) / \text{Resistance}} \text{ at maximal hyperemia} \\ \text{FFR} &= \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v} \\ \text{FFR} &= \frac{P_d - P_v}{P_a} \end{aligned}$$

FIG. 14.2 Derivation of fractional flow reserve (FFR). P_a indicates proximal coronary or aortic pressure; P_d indicates distal coronary pressure; P_v indicates venous pressure. (Reproduced with permission from Fearon WF. Percutaneous coronary intervention should be guided by fractional flow reserve measurement. *Circulation.* 2014;129:1860-1870.)

BOX 14.1 Unique Attributes of Fractional Flow Reserve

1. Normal value of 1.0 in every patient and every vessel
2. Well-defined ischemic cut-off value
3. Independent of hemodynamic perturbations
4. Extremely reproducible
5. Relatively easy to measure
6. Specific for the epicardial vessel
7. Independent of the microvasculature

în zona gri necesită judecată clinică. Este important de reținut că FFR nu este o variabilă dihotomică, ci una continuă. În același vas, cu cât valoarea FFR este mai mică, cu atât este mai mare gradul de ischemie miocardică prezent și beneficiul revascularizării este mai mare în comparație cu terapia medicală.¹⁴

Un al treilea atribut al FFR este că, deoarece este măsurat în timpul hiperemiei maxime, este independent de modificările fluxului de repaus și alte perturbări hemodinamice.⁷ Din acest motiv, FFR are o reproductibilitate excelentă. În al patrulea rând, FFR este relativ ușor de măsurat, cel puțin în comparație cu CFR derivat Doppler. În cele din urmă, FFR este o măsură specifică a contribuției CAD epicardice la ischemia miocardică. Este independent de disfuncția microvasculară. Acesta este un avantaj important în timpul evaluării invazive, deoarece oferă informații cu privire la îmbunătățirea așteptată a fluxului miocardic în cazul în care un stent ar fi plasat pe o stenoză epicardială. De exemplu, într-un vas care subține miocardul infarctat anterior, debitul maxim în jos va fi mai mic decât era de așteptat, ceea ce duce la un gradient mai mic și un FFR mai mare într-o anumită stenoză epicardică în amonte.¹⁵ Cu toate acestea, acest lucru nu înseamnă că FFR este inexact, înseamnă pur și simplu că stenoza epicardică nu are un efect semnificativ asupra fluxului miocardic și nu este responsabilă pentru ischemia miocardică.

Date care susțin utilitatea clinică a măsurării FFR

FFR a fost validat pentru prima dată într-un studiu de referință de către Pijls, De Bruyne și colab. în care FFR a fost comparat cu trei teste de stres neinvazive diferite pentru evaluarea ischemiei la pacienții cu îngustări coronariene intermediare.¹⁶ Dacă oricare dintre testele de stres a fost pozitiv pentru ischemie, pacientul a fost definit ca având ischemie. Folosind informații compozite din toate cele trei teste de stres, autorii au reușit să mărească acuratețea diagnosticului neinvaziv al ischemiei. Folosind un punct de limită de 0,75, ei au descoperit că 100% dintre cei 21 de pacienți cu un FFR sub 0,75 au avut ischemie și 88% dintre cei 24 de pacienți cu un FFR de 0,75 sau mai mare nu au avut ischemie. Important, revascularizarea nu a fost efectuată la acești 24 de pacienți și la o medie de urmărire de 14 luni nu au existat evenimente cardiace în acest grup. Precizia globală a FFR pentru identificarea leziunilor producătoare de ischemie la pacienții cu boală intermediară cu un singur vas a fost de 93%.

Utilitatea clinică a FFR a fost documentată în trei studii randomizate mari și registre multiple și studii observaționale. Primul studiu randomizat important care a validat FFR a fost studiul de amânare a intervenției coronariene percutanate (DEFER).¹⁷ În acest studiu, la 325 de pacienți cu durere toracică și leziuni coronariene moderate, care au fost programați pentru intervenție coronariană percutanată (ICP), li s-a măsurat FFR. Dacă FFR era mai mică de 0,75, se credea că pacientul avea o stenoză coronariană semnificativă din punct de vedere funcțional și a fost supus ICP. Dacă FFR a fost mai mare sau egal cu 0,75, pacientul a fost randomizat pentru efectuarea PCI în orice mod sau pentru amânarea PCI cu tratament medical. La 2 ani de urmărire, rata evenimentelor adverse cardiace majore a fost de 11% la cei 91 de pacienți randomizați pentru amânarea PCI, comparativ cu 17% ($p = 0,27$) la cei 90 de pacienți randomizați pentru efectuarea PCI. Acest raport inițial a fost important deoarece a fost primul studiu la scară largă care a demonstrat siguranța amânării PCI pentru leziunile care păreau a fi asociate cu obstrucție epicardică semnificativă, dar care nu erau - semnificative funcțional pe baza FFR.

Ulterior, același grup de pacienți a fost urmărit până la 5 ani, moment în care rata decesului cardiac și a infarctului miocardic a fost de 3,3% în grupul de amânare față de 7,9% în grupul de performanță ($p = 0,21$), documentând în continuare siguranța tratamentului medical al leziunilor coronariene care nu sunt semnificative hemodinamice.¹⁸ Cel mai recent, a fost publicată urmărirea pe 15 ani a acestei cohorte.¹⁹ La 15 ani, rata mortalității nu a fost diferită între cele două grupuri, dar rata infarctului miocardic a fost semnificativ mai mică în grupul de amânare comparativ cu grupul de performanță (2,2% vs 10%, $p = 0,03$). În timpul urmăririi, acest beneficiu a venit fără nicio diferență semnificativă în revascularizare între cele două grupuri (44% vs 34%, respectiv $p = 0,25$). Acest raport a consolidat siguranța gestionării medicale a CAD care nu este semnificativă funcțional pe baza FFR (Tabelul 14.1).

Următorul studiu important, multicentric, randomizat, studiul Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME), a stabilit rolul FFR în ghidarea PCI la pacienții cu CAD multivasale.²⁰ FAME a inclus 1005 pacienți stabili și instabili (fără incluzând cei cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de ST [STEMI]) care au avut stenoze de 50% sau mai mult în cel puțin două dintre arterele epicardice majore și s-a considerat că necesită PCI pe baza aspectului angiografic și a scenariului clinic. După identificarea leziunilor care au necesitat PCI, pacienții au fost randomizați fie la PCI ghidată de angiografie, caz în care PCI a fost efectuată în mod obișnuit, fie la PCI ghidată de FFR, caz în care prima FFR a fost măsurată în fiecare leziune și apoi numai dacă FFR a fost mai mică sau egală cu 0,80 a fost efectuată PCI. Obiectivul principal a fost rata de deces la un an, infarct miocardic sau revascularizări repetate.

Semnificativ mai puține stenturi cu eliberare de medicament au fost plasate în grupul randomizat pentru ghidare FFR decât în cei care au primit îngrijire obișnuită (1,9 vs 2,7 stenturi per pacient, $p < 0,001$) în ciuda unui număr similar de leziuni identificate în ambele grupuri. Important, timpul procedurii a fost similar între ambele grupuri; deși măsurarea FFR adaugă ceva timp, evitarea stenturilor inutile economisește timp. Cel mai important,

TABEL 14.1 Rezultate după amânarea intervenției coronariene percutanate pe baza rezervei de flux fracționat

Eveniment advers	AMANARE (n = 91)	PCI (n = 90)
Urmărire pe 2 ani		
Deces (%)	4.4	2.2
MI (%)	0	3.3
Revascularizare (%)	5.6	7.8
Urmărire pe 5 ani		
Deces (%)	6.6	5.7
MI (%)	0	5.6
Revascularizare (%)	10.0	15.9
Urmărire pe 15 ani		
Deces (%)	33.0	31.1
MI (%)	2.2	10.0 ^a
Revascularizare (%)	36.3	27.8

^a $p = 0,04$; alte comparații sunt nesemnificative.

MI, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată.

rezultatele au fost îmbunătățite în grupul ghidat de FFR la 1 an, cu o rată semnificativ mai mică a obiectivului primar (13% vs 18%, $p = 0,02$). În plus, rata de deces sau infarct miocardic a fost, de asemenea, semnificativ redusă la pacienții ghidați de FFR (7% vs 11%, $p = 0,04$). Atât urmărirea de 2 ani, cât și de 5 ani au confirmat durabilitatea acestor rezultate.^{21, 22} În plus, un studiu cost-eficacitate a constatat că PCI ghidat de FFR a fost unic prin faptul că nu numai că a îmbunătățit rezultatele, ci și a economisit resurse (Fig. 14.3).²³

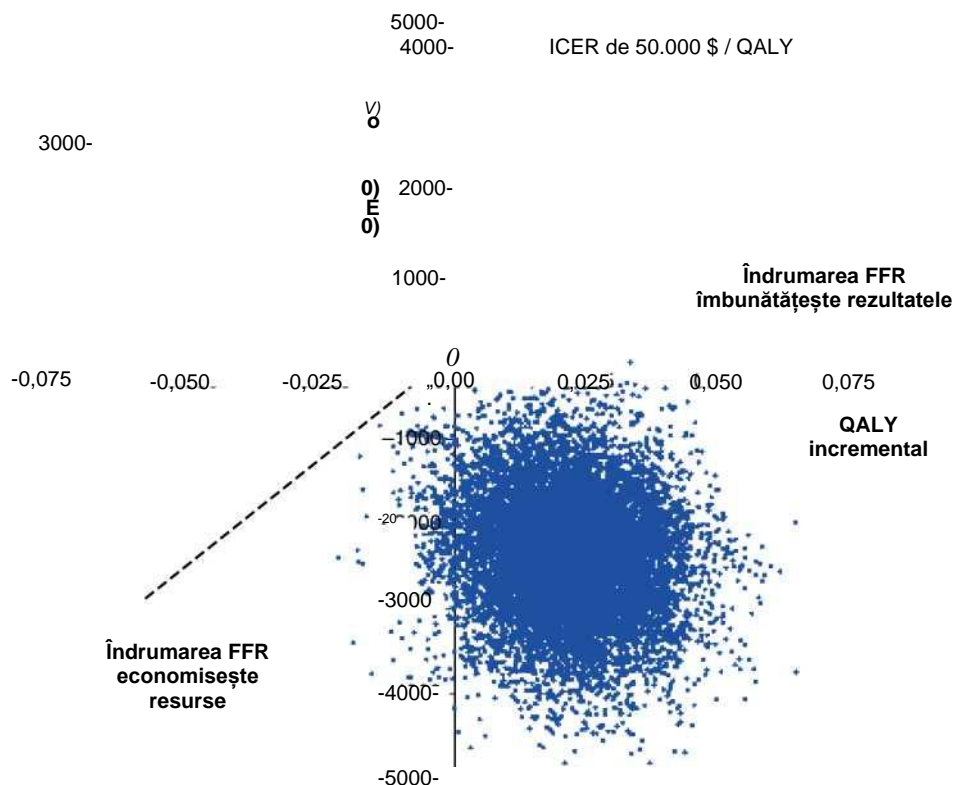
Studiul FAME a fost important pentru că a evidențiat beneficiul unui nou concept, revascularizarea funcțională, care implică efectuarea ICP numai pe acele leziuni responsabile de ischemie miocardică, așa cum este direcționată de un FFR anormal, și tratarea medicală a acelor leziuni care nu sunt - semnificative funcțional, în ciuda aspectului lor angiografic. În acest fel, beneficiile PCI sunt maximizate în timp ce riscurile sale sunt minimizate.

Un substudiu angiografic al studiului FAME a subliniat în continuare discordanța dintre angiograma coronariană și semnificația funcțională a leziunilor bazate pe FFR.²⁴ Dintre leziunile care au fost clasificate între 50% și 70% de către operator, 35% au avut un FFR ischemic, în timp ce pentru cele între 70% și 90%, 20% nu au fost semnificative pe baza FFR. Această discrepanță este relevantă în special la pacienții cu CAD cu trei vase pentru care se ia în considerare operația de bypass coronarian. Ghidurile sugerează calcularea scorului SYNTAX și favorizează operația de bypass dacă scorul SYNTAX este în terțul intermediar sau cel mai înalt. Cu toate acestea, scorul

SYNTAX este limitat în mod inerent de faptul că se bazează pe aspectul angiografic al CAD și nu ia în considerare semnificația funcțională. Pentru a aborda această limitare, a fost propus și evaluat așa-numitul Scor Funcțional SYNTAX în cohorta atribuită PCI ghidată de FFR în studiul FAME.²⁵

Scorul Funcțional SYNTAX ia în considerare numai acele leziuni care sunt semnificative pe baza FFR. Sa dovedit a fi un mai bun discriminator al riscului de deces și infarct miocardic în comparație cu scorul SYNTAX (Fig. 14.4). Acest concept este testat prospectiv în studiul FAME 3, comparând PCI ghidat de FFR cu stenturile cu eliberare de droguri de generație actuală cu intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare într-un studiu multicentric, randomizat.²⁶

Studiul FAME 2 este cel mai recent studiu FFR, randomizat, multicentric. Acest studiu a comparat PCI ghidată de FFR plus terapie medicală optimă cu terapia medicală optimă numai la pacienții cu angină stabilă care aveau cel puțin un vas epicardic major cu o stenoză proximală sau medie mai mare de 50%.²⁷ Obiectivul principal a fost rata deceselor, infarctului miocardic sau spitalizării cu revascularizare urgentă la 2 ani. Diferența dintre FAME 2 și studiile anterioare care compară PCI cu terapia medicală la pacienții stabili este că FFR a fost efectuată în toate leziunile și numai dacă FFR a fost mai mică sau egală cu 0,80 pacientul a fost randomizat fie pentru PCI cu stenturi de generație actuală cu eliberare de medicamente plus terapie medicală optimă, fie numai pentru terapie medicală optimă. În acest fel, s-a asigurat



SMOCHIN. 14.3 Simularea bootstrap a costurilor și efectelor incrementale din procesul FAME 1. Intervenția coronariană percutanată (PCI) ghidată de rezerva de flux fracționar (FFR) nu numai că a îmbunătățit rezultatele, ci și a economisit resurse. ICER indică raportul cost-eficacitate incremental, iar QALY indică ani de viață ajustați în funcție de calitate. (Cu permisiunea lui Fearon WF, Bornschein B, Tonino PAL, et al. Evaluarea economică a intervenției coronariene percutanate ghidate de rezerve de flux fracționat la pacienții cu boală multivasală. *Circulație*. 2010;122:2545-2550.)

III

CLINICAL EVALUATION

că pacienții cu ischemie miocardică semnificativă au fost incluși în porțiunea randomizată a studiului. Acei pacienți cu boală angiografică care nu a fost semnificativă pe baza FFR au fost, de asemenea, tratați cu terapie medicală optimă și au fost urmăriți într-un registru.

Scopul FAME 2 a fost de a evalua beneficiul PCI la pacienții cu CAD stabil și FFR anormal sau, alternativ, riscul potențial al terapiei medicale numai pentru pacienții cu leziuni responsabile de ischemia miocardică. După includerea a 1220 de pacienți (randomizare a 888), înscrierea a fost întreruptă la recomandarea consiliului de monitorizare a siguranței datelor din cauza unei diferențe foarte semnificative în obiectivul principal între cele două grupuri și din cauza îngrijorării cu privire la evenimentele adverse viitoare la pacienții tratați medical. La o urmărire medie de aproximativ 7 luni, obiectivul principal a apărut la 4,3% din grupul PCI și 12,7% din grupul cu terapie medicală

($p < 0,001$). Această diferență sa datorat în primul rând unei diferențe de spitalizare cu necesitatea unei revascularizări urgente. Un al doilea raport al urmăririi complete de 2 ani la toți pacienții a continuat să arate o rată semnificativ mai scăzută a obiectivului primar în grupul PCI (8,1% vs 19,5%, $p < 0,001$), din nou determinată în primul rând de o rată mai mare a revascularizării urgente la pacienții tratați medical. ²⁸ De interes a fost o analiză de reper care a analizat rata deceselor și infarctului miocardic la mai mult de 7 zile după randomizare. În acest mod, infarctele miocardice periprocedurale apar în grupul PCI au fost ignorate. Rata decesului și infarctului miocardic după 7 zile a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați medical, comparativ cu brațul PCI (8,0% vs 4,6%, $p = 0,04$) (Fig. 14.5). La fel de importante sunt rezultatele din componenta de registru a studiului, care a demonstrat că rezultatele au fost excelente la acei pacienți fără ischemie la care toate leziunile au avut un FFR mai mare de 0,80 și au fost gestionate medical. Rata obiectivului principal la acești pacienți a fost similară cu cea a pacienților cu PCI și semnificativ mai mică decât la pacienții cu valori anormale ale FFR care au primit tratament medical în monoterapie (Tabelul 14.2).

Alte aspecte importante ale tratării pacienților cu boală coronariană stabilă pe baza PCI ghidată de FFR sunt calitatea vieții și rentabilitatea. Studiul FAME 2 a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a anginei și a calității vieții la pacienții cu PCI și un raport cost-eficacitate atractiv de 36.000 USD pe ani de viață ajustați în funcție de calitate. ²⁹ Astfel, studiul FAME 2 a consolidat avantajul identificării CAD responsabilă pentru ischemie pe baza măsurării FFR și efectuarea PCI pentru ameliorarea ischemiei, gestionând în același timp în siguranță CAD care nu este responsabil pentru ischemie doar cu medicamente.

Unii au criticat studiul FAME 2 pentru că a inclus revascularizarea urgentă în obiectivul principal. Revascularizarea urgentă nu este considerată în mod tradițional un punct final greu, cum ar fi moartea sau infarctul miocardic. Ei susțin că o abordare inițială cu managementul medical este

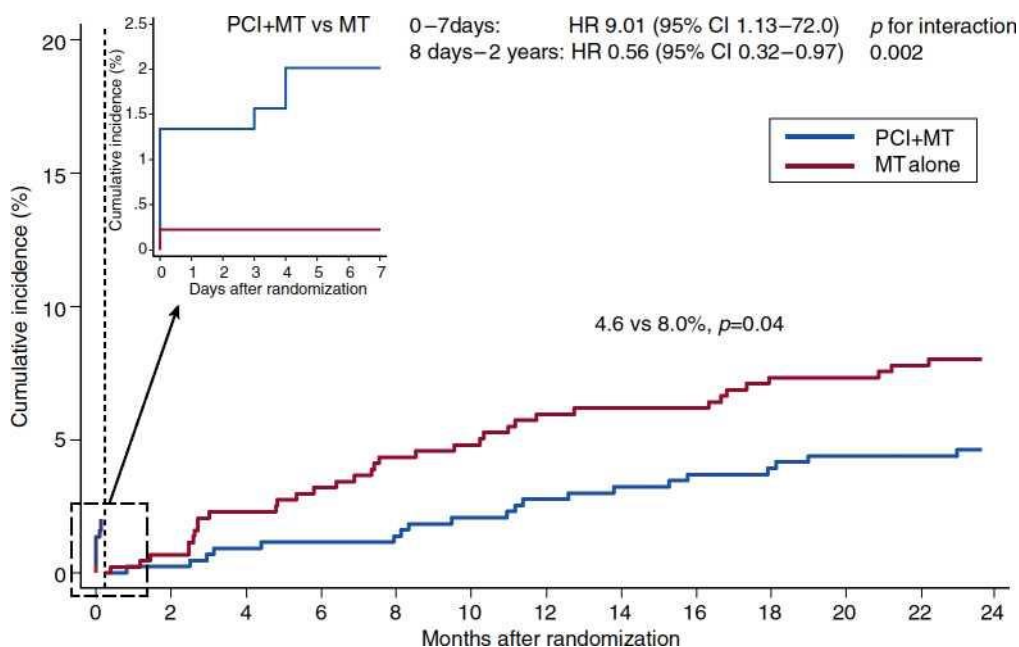
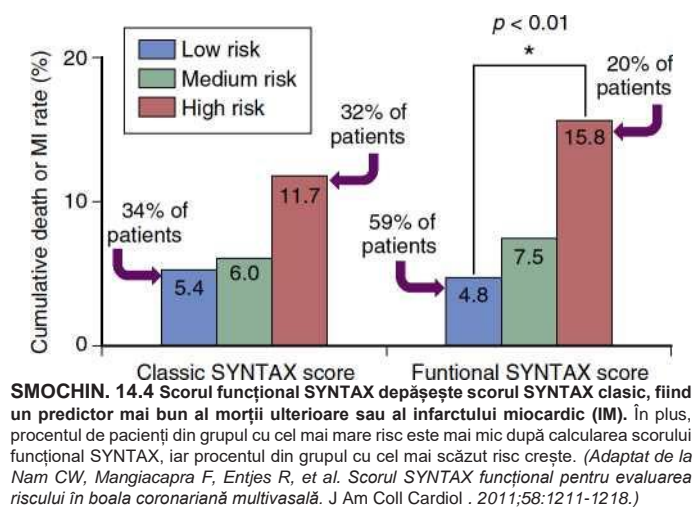


FIG. 14.5 Landmark analysis from the FAME 2 trial. Comparison of medical therapy with fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary disease and demonstrating lower rates of subsequent death or myocardial infarction in the PCI patients greater than 7 days after randomization. CI, Confidence interval; HR, hazard ratio; MT, medical therapy; PCI, percutaneous coronary intervention. (Adapted from De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2014;371:1208-1217.)

rezonabilă.

Cu toate acestea, cei care susțin rezultatele studiului FAME 2 cred că îmbunătățirea ameliorării anginei și a calității vieții la un raport cost-eficacitate acceptabil fac PCI ghidată de FFR abordarea preferată pentru pacienții cu angină stabilă.

Concluziile studiului FAME 2 și ale celorlalte studii randomizate au fost întărite de o serie de studii de observare, registre și meta-analize. De exemplu, măsurarea FFR s-a dovedit a fi o metodă valoroasă pentru interogarea CAD principală intermediară stângă,³⁰ ferme sideb închise³¹ (un vas ramificat cu un stent al vasului principal care îi acoperă ostium), CAD difuz,³² boală reziduală în vasele infarctate anterior,³³ și vasele nevinovate la pacienții cu sindroame coronariene acute.³⁴ Cu toate acestea, în vasul vinovat al pacienților care se prezintă cu STEMI, măsurarea FFR nu este recomandată din cauza funcției tranzitorii de dis microvasculară care poate apărea în acest cadru, care poate duce la o FFR mai mare în mod acut și o FFR mai scăzută zile până la săptămâni mai târziu, odată ce asomarea microvasculară s-a rezolvat. Mai exact, un studiu observațional important și o meta-analiză au evidențiat ambele conceptul că FFR nu este o variabilă dihotomică, ci reprezintă un continuum de risc.¹² Cu cât FFR este mai scăzut, cu atât este mai mare riscul de evenimente cardiace adverse majore în cazul terapiei medicale și cu atât este mai mare beneficiul revascularizării, în timp ce atunci când FFR este peste 0,80 riscurile de revascularizare nu sunt depășite de niciun beneficiu și, în general, se recomandă terapia medicală.

IMAGISTICA INTRAVASCULARĂ

Ultrasunete

În unele situații, caracteristicile anatomice ale CAD sunt mai importante decât efectele fiziologice. În aceste scenarii, imagistica intravasculară cu ultrasunete intravascular (IVUS) sau tomografie cu coerență optică (OCT) poate fi utilă. Ecografia intravasculară se efectuează prin trecerea unui cateter monoșină de aproximativ 3 franceză, care găzduiește sonda cu ultrasunete miniaturizată, peste un fir de ghidare coronarian în artera coronară. Traductorul cu ultrasunete poate fi apoi tras înapoi manual sau automat, iar vasul poate fi fotografiat. IVUS are o rezoluție axială de aproximativ 100 g m și o adâncime a imaginii de 4-10 mm. Mai multe studii au demonstrat rezoluția sa superioară în comparație cu angiografia coronariană.³⁵

Indicațiile primare pentru IVUS pot fi împărțite în scopuri de diagnostic și optimizarea PCI. Din punct de vedere diagnostic, FFR a înlocuit IVUS ca metodă preferată pentru a determina dacă este sau nu un intermediar.

TABELUL 14.2 Evenimente adverse la 2 ani în studiul FAME 2

Eveniment advers	PCI (n = 447)	TERAPIE MEDICALĂ (n = 441)	REGISTRU (n = 166)
Obiectiv primar (%)	8.1	19,5 *	9,0
Deces (%)	1.3	1.8	1.2
MI (%)	5.8	6.8	5.4
Deces sau IM (%)	6.5	8.2	6.0
Revascularizare urgentă (%)	4.0	16,3 **	5.4

*p < 0,001 în comparație cu PCI și p = 0,002 în comparație cu Registrul. **p < 0,001 în comparație cu PCI și p = 0,001 în comparație cu Registrul. IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată.

leziunea este responsabilă de ischemie. Acest lucru se datorează faptului că interogarea IVUS de rutină oferă informații despre severitatea leziunii și lungimea leziunii, dar nu oferă informații cu privire la efectul stenozei asupra fluxului coronarian. O -stenoză în artera coronară descendentă anterioară stângă proximală (LAD) va avea de obicei o semnificație funcțională mai mare decât o stenoză identică într-o ramură marginală obtuză a circumflexei. Acest lucru se datorează faptului că cantitatea de miocard subținută de LAD este mult mai mare și, prin urmare, fluxul maxim mai mare prin stenoză va duce la un FFR mai mic. Cu toate acestea, imaginea IVUS va fi identică. Mulți susțin încă utilizarea IVUS pentru interogarea bolii coronariene principale stângi intermediare, mai ales dacă se va efectua PCI, deoarece optimizarea IVUS poate îmbunătăți rezultatele în acest cadru.³⁶ Orientările oferă o indicație de clasă IIa pentru utilizarea IVUS în evaluarea bolii principale intermediare stângi.³⁷

Celălalt rol principal pentru IVUS este în planificarea și optimizarea PCI. IVUS permite determinarea compoziției leziunii, în special gradul și adâncimea calcificării, care poate afecta abordarea operatorului în pregătirea leziunii înainte de stentarea. De asemenea, poate fi util pentru determinarea lungimii leziunii și a implicării unei bifurcații coronariene. După ce a fost efectuată stentul, IVUS permite evaluarea expansiunii stentului, a poziției stentului și dovezi pentru disecția marginilor sau boala reziduală neacoperită. Mai multe studii randomizate au comparat stentarea ghidată de IVUS cu stentarea ghidată de angiografie în era stentului cu metal goale, cu rezultate variabile.³⁸⁻³⁹ Multe studii observaționale și meta-analize au sugerat că ghidarea IVUS îmbunătățește rezultatele după PCI.^{40,41} Un studiu randomizat amplu a comparat PCI ghidată de IVUS cu PCI ghidată de angiografie la 1400 de pacienți cu leziuni coronariene lungi (> 28 mm).⁴² Obiectivul principal a fost compusul de moarte cardiacă, infarct miocardic legat de leziunea țintă sau revascularizarea leziunii țintă determinată de ischemie la 1 an; acest lucru a avut loc semnificativ mai rar la cei 700 de pacienți PCI ghidați de IVUS decât la cei 700 de pacienți PCI ghidați de angiografie (2,9% față de 5,8%, p = 0,007). Această diferență a fost explicată prin diferența de 2,5% în revascularizarea leziunii țintă. Nu este clar că acest beneficiu singur va fi suficient pentru a crește utilizarea IVUS în timpul PCI.

O rațiune finală pentru efectuarea IVUS este investigarea -constatărilor angiografice de semnificație neclară, cum ar fi -disecția spontană, trombul și placa vulnerabilă/ruptă. Utilizarea IVUS pentru identificarea plăcii vulnerabile (leziunile coronare mai susceptibile de a progresa și de a provoca un eveniment cardiac) a fost deosebit de dezamăgitoare,⁴³ probabil pentru că mai mulți factori dincolo de morfologia leziunii determină care leziuni vor fi în cele din urmă responsabile pentru infarctul miocardic. În plus, datorită rezoluției sale îmbunătățite, OCT a înlocuit IVUS pentru unele dintre aceste indicații.

Tomografie cu coerență optică

OCT este analog cu IVUS prin aceea că este o metodă bazată pe cateter pentru imagistica în interiorul vasului coronarian, dar folosește lumină în loc de ultrasunete. OCT are o serie de avantaje față de IVUS și câteva dezavantaje. Pe de o parte, deoarece OCT folosește lumină, întregul vas coronarian poate fi fotografiat în câteva secunde în comparație cu câteva minute cu IVUS. Rezoluția axială a OCT este de ordinul 10-15 g m, în comparație cu 100-150 g m cu IVUS. Acest lucru permite OCT să furnizeze informații vasculare detaliate cu privire, de exemplu, grosimea capacului de fibroaterom (un marker

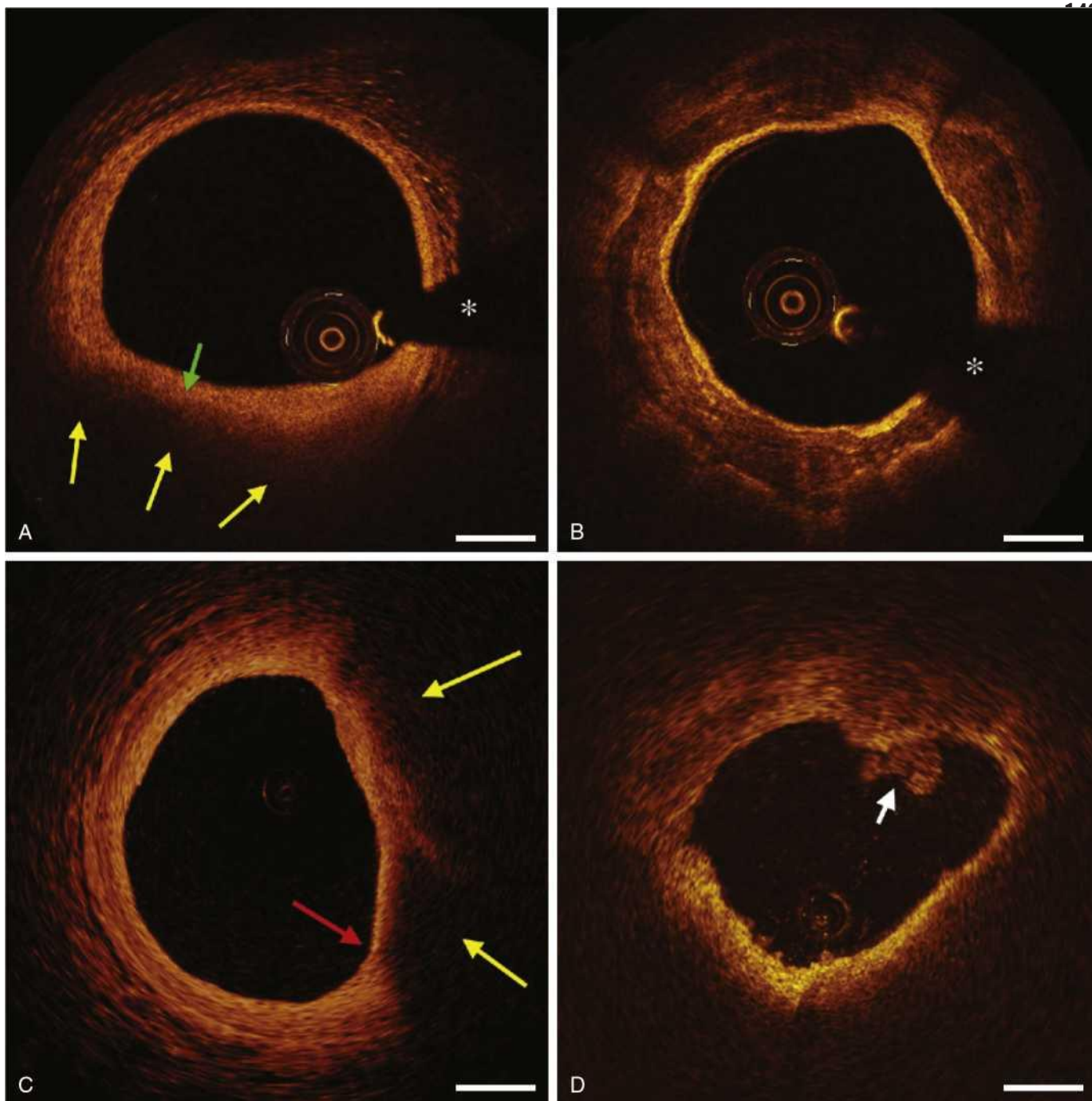


FIG. 14.6 Still frames from optical coherence tomographic images. Demonstration of (A) Fibroatheroma (green arrow), (B) fibrocalcific lesion, (C) thin-capped fibroatheroma (red arrow), (D) thrombus (white arrow). *Guidewire artifact. (Adapted from Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1058-1072.)

instabilitatea plăcii), disecția coronariană, defectarea stentului și endotelizarea suporturilor stentului (Fig. 14.6). Pe de altă parte, deoarece OCT utilizează lumină, care nu poate pătrunde sângele, pentru a obține imagini optime, sângele este de obicei înlocuit cu injecție de contrast. Dacă se efectuează multiple retrageri imagistice OCT, utilizarea mijloacelor de contrast poate fi o limitare, în special la pacienții cu boală de rinichi. Un alt dezavantaj potențial al OCT este faptul că adâncimea imaginii sale în peretele vasului variază de la doar 1 la 3 g m. Prin urmare, nu este posibil să se cuantifice încărcarea plăcii sau să se evalueze remodelarea vaselor cu OCT, așa cum se poate face cu IVUS (caseta 14.2).

CASETA 14.2 Diferențe importante între ecografia intravasculară (IVUS) și tomografia cu coerență optică (OCT)

1. OCT se bazează pe lumină, în timp ce IVUS se bazează pe ultrasunete.
2. Imagistica OCT poate fi efectuată mai rapid decât imagistica IVUS.
3. Imagistica OCT necesită înlocuirea sângelui, în general cu injecție de substanță de contrast.
4. OCT are o rezoluție axială mai mare decât IVUS, permițând informații vasculare mai detaliate.
5. IVUS are o adâncime de imagistică mai mare decât OCT, permițând evaluarea încărcării plăcii și a remodelării vaselor.

Rezistență = A Presiune / Debit

A Presiune = $P_d - p$ Debit = $1 / T_{mn}$

$IMR = P_d - P (1 / T_{mn})$

$IMR = P_d \times T_{mn}$ măsurată în timpul hiperemiei maxime

SMOCHIN. 14.7 Derivarea indicelui rezistenței microcirculatorii (IMR). P_d indică presiunea coronariană distală; P_v indică presiunea venoasă coronară; T_{mn} indică timpul mediu de tranzit.

Nu au fost efectuate până în prezent studii randomizate pe scară largă cu rezultate care compară OCT cu PCI ghidată de angiografie sau ghidată de IVUS. Într-un studiu observațional, PCI ghidată de OCT a fost comparată la 335 de pacienți cu PCI ghidată de angiografie la alți 335 de pacienți potriviți și a fost asociată cu rate semnificativ mai scăzute de deces cardiac sau infarct miocardic la 1 an (6,6% vs 13,0%, $p = 0,006$).⁴⁴ Aceste date trebuie interpretate cu prudență, având în vedere designul studiului observațional, care introduce distorsiuni de selecție și confundare. Pentru ca utilizarea de rutină pe scară largă a OCT sau IVUS să fie recomandată, vor fi necesare studii randomizate pe scară largă care să demonstreze beneficiul clinic.

INDICE DE REZISTENȚA LA MICROCIRCULATORIE

După cum sa menționat anterior, una dintre limitările măsurării CFR în laboratorul de cateterism cardiac este că interogă - întreaga circulație coronariană, atât vasul epicardic, cât și microvascularizarea. FFR este un indice specific vasului epicardic. Indicele rezistenței microcirculatorii (IMR) este un indice relativ mai nou care interoghează în mod specific - microcirculația coronară, independent de stenoza epicardică.⁴⁵ Este definită ca modificarea presiunii la nivelul microvascular (presiunea arterei coronare distale minus presiunea venoasă coronară) împărțită la debit în timpul hiperemiei maxime și este o reflectare a rezistenței microvasculare minime realizabile. Acesta poate fi calculat utilizând un fir de presiune coronarian/cu vârf de termistor și măsurând presiunea coronariană distală și timpul mediu de tranzit al soluției saline la temperatura camerei în timpul hiperemiei maxime (Fig. 14.7). IMR a fost validat pentru prima dată pe un model animal și ulterior testat extensiv pe oameni.⁴⁶ Sa constatat că o valoare normală pentru IMR este mai mică de 25.⁴⁷⁻⁴⁹

Avantajele IMR includ faptul că este relativ ușor de măsurat și poate fi efectuat simultan în timp ce se măsoară FFR fără echipament suplimentar; s-a demonstrat că are o variabilitate inter- și intraobservator scăzută; este independent de variabilitatea hemodinamică; este specific microvasculaturii; și este predictiv al rezultatelor.

Rolul prognostic al IMR a fost studiat la pacienții stabili supuși PCI, caz în care nivelurile crescute ale IMR măsurate înainte de PCI pot prezice infarctul miocardic periprocedural.⁵⁰ Cu toate acestea, IMR a fost evaluat cel mai pe larg la pacienții supuși PCI primară pentru STEMI. În această situație, un IMR crescut imediat după PCI primară se corelează cu dimensiunea infarctului miocardic și prezice recuperarea funcției ventriculare stângi.⁵¹ Într-o serie mare de pacienți cu STEMI, IMR a fost un predictor independent al mortalității pe termen lung.⁵² La pacienții stabili fără CAD obstructivă, dar cu durere toracică, IMR este crescută la aproximativ 20% dintre pacienți, o constatare sugerând disfuncția microvasculară ca cauză a durerii toracice.⁵³ Valoarea prognostică a IMR în această situație nu a fost raportată.

EVALUAREA DURERILOR TORACICE ȘI NU OBSTRUȚII DE BOLI CORONARIANE

14

Invasive Testing

Deoarece până la 20% dintre pacienții care se prezintă la laboratorul de cateterizare nu au CAD epicardică obstructivă (NOCAD), a existat un interes din ce în ce mai mare pentru evaluarea invazivă a acestor pacienți. În multe cazuri, acești pacienți sunt supuși mai multor teste neinvazive cu rezultate variabile și adesea mai multe angiografii coronariene și li se spune că totul este normal și/sau simptomele lor sunt psihosomatice. Acum este posibil să se efectueze în siguranță și în mod rezonabil rapid o evaluare mai amănunțită în laboratorul de cateterizare.

Un pacient cu durere toracică la care se suspectează NOCAD și care este programat pentru o angiografie invazivă trebuie să oprească orice medicamente vasoactive cu 48 de ore înainte de procedură. După ce se efectuează o angiografie coronariană inițială, funcția endotelială poate fi evaluată prin administrarea intracoronariană de acetilcolină. Aceasta poate fi efectuată printr-un cateter de perfuzie în vasul proximal cu o creștere treptată a dozei sau, mai frecvent, printr-un bolus intracoronar administrat timp de 30 de secunde, începând de la 20-50 g g și crescând până la 200 g g. O angiografie este efectuată după fiecare doză și poate fi evaluată subiectiv pentru modificări ale dimensiunii vasului. Se efectuează o angiogramă finală după administrarea a 100-200 g g de nitroglicerină intracoronară pentru a evalua vasodilatația independentă de endoteliu. Angiografia coronariană cantitativă off-line permite o comparație mai precisă a modificărilor dimensiunilor vaselor și a prezenței disfuncției endoteliale, definită de obicei ca o scădere mai mare de 20% a diametrului vasului după administrarea de acetilcolină. Un fir de presiune coronarian/termistor este apoi avansat în josul vasului de interes și FFR și IMR simultane pot fi măsurate pentru a evalua în mod independent compartimentele epicardice și microvasculare. În cele din urmă, IVUS este efectuată pentru a evalua în continuare pentru CAD epicardică difuză și pentru puntea miocardică (Fig. 14.8).

Această serie de teste a fost efectuată la 139 de pacienți fără complicații, iar 77% dintre pacienți prezentau cel puțin o anomalie (boală epicardică oculta, disfuncție endotelială, disfuncție microvasculară sau punte miocardică).⁵⁰ Important este că aproape un sfert dintre pacienți nu au avut nicio cauză coronariană epicardică sau microvasculară detectabilă pentru durerea toracică și, prin urmare, ar putea fi liniștiți și sperăm să evite pe deplin teste și tratament coronarian inutile (Fig. 14.9). Pentru acei pacienți care au o anomalie ocultă, poate fi instituită și individualizată terapia ghidată pe baza anomaliei găsite. În cazul disfuncției microvasculare, cea mai eficientă terapie - rămâne neclară și sunt justificate studii suplimentare (vezi capitolele 5 și 25).

CONCLUZIE

Cardiologii au acum o serie de tehnici invazive dincolo de angiografia coronariană cu raze X pentru a obține informații mai detaliate cu privire la circulația coronariană a pacientului. FFR permite evaluarea specifică a semnificației funcționale a CAD epicardică pentru a ghida deciziile privind necesitatea revascularizării, în timp ce IMR interoghează în mod independent microvascularizația. IVUS și OCT furnizează informații anatomice care pot ajuta la optimizarea PCI. La pacienții cu durere toracică și fără CAD obstructivă, aceste metode permit un diagnostic mai precis al etiologiei simptomelor pacientului.

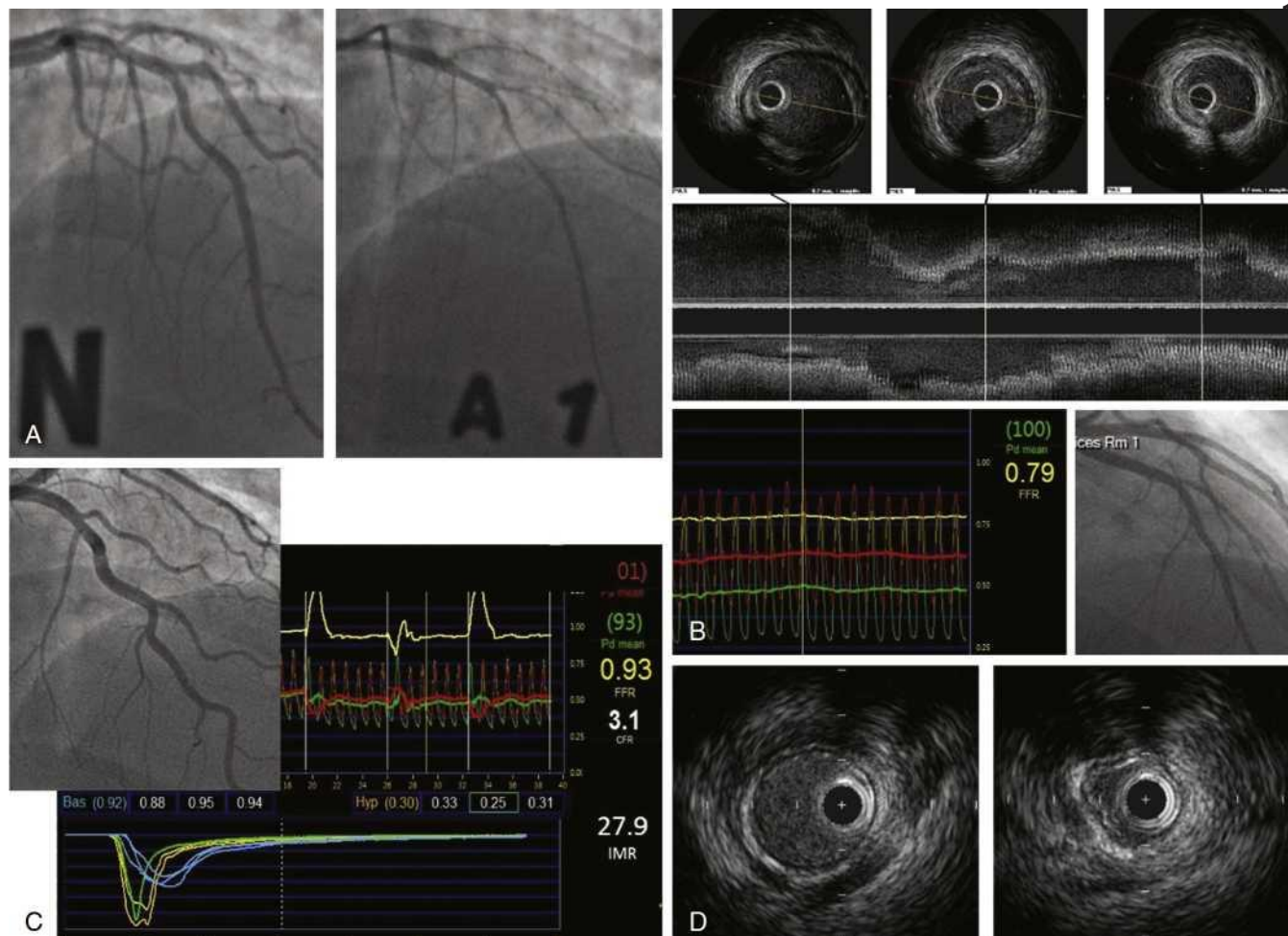
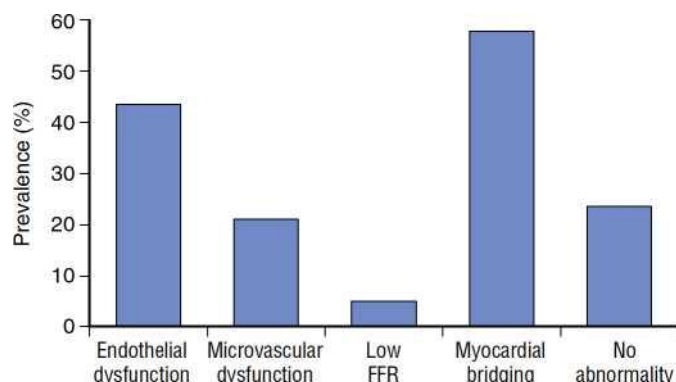


FIG. 14.8 (A) Baseline coronary angiogram and subsequent angiogram after intracoronary acetylcholine demonstrating diffuse endothelial dysfunction with vasoconstriction. (B) Cross-sectional and longitudinal intravascular ultrasound images demonstrating diffuse atherosclerosis and coronary pressure tracing revealing an abnormal fractional flow reserve in a normal appearing left anterior descending coronary artery on angiography. (C) Coronary angiogram revealing a normal left anterior descending coronary artery with a pressure tracing showing an abnormal index of microcirculatory resistance. (D) Cross-sectional intravascular ultrasound images of a myocardial bridge segment. (With permission from Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131:1054-1060.)



SMOCHIN. 14.9 Cauze potențiale pentru durerea toracică la pacienții fără boală coronariană obstructivă. FFR, Rezervă fracțională de debit. (Cu permisiunea lui Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Evaluarea invazivă a pacienților cu angină pectorală în absența bolii coronariene obstructive. *Circulație*. 2015;131:1054-1060.)

Referințe

- Kini AS: Angiografia coronariană, clasificarea leziunilor și evaluarea severității, *Cardiol Clin* 24: 153-162, 2006.
- Topol EJ, Nissen SE: Preocuparea noastră cu luminologia coronariană. Disocierea dintre constatările clinice și angiografice în boala cardiacă ischemică, *Circulation* 92:2333-2342, 1995.
- Kern MJ, Lerman A, Bech JW, și colab.: Evaluarea fiziologică a bolii coronariene în laboratorul de cateterism cardiac: o declarație științifică a Comitetului Asociației Americane a Inimii pentru Cateterizare Cardiacă de Diagnostic și Intervențional, Council on Clinical Cardiology, *Circulation* 114:1321-1341, 2006.
- Doucette JW, Corl PD, Payne HM, și colab.: Validarea unui fir de ghidare Doppler pentru măsurarea intravasculară a vitezei fluxului arterei coronare, *Circulation* 85:1899-1911, 1992.
- De Bruyne B, Pijls NH, Smith L și colab.: Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation, *Circulation* 104:2003-2006, 2001.
- Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, și colab.: Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans, *Circulation* 105:2482-2486, 2002.
- Fearon WF, Farouque HM, Balsam LB, și colab.: Comparatie între termodilutia coronară și viteza Doppler pentru evaluarea rezervei de flux coronarian, *Circulation* 108:2198-2200, 2003.
- Joye JD, Schulman DS, Lasorda D și colab.: Sămă de ghidare Doppler intracoronar versus emisie de foton unic de stres, imagistica tomografică computerizată cu taliiu-201 în evaluarea stenozei

coronariene intermediare, *J Am Coll Cardiol* 24:940-947, 1994.

- De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, și colab.: Măsurarea simultană a presiunii coronariene și a vitezei fluxului la om. Fezabilitatea, reproductibilitatea și dependența hemodinamică a rezervei de viteză a curgerii coronariene, a debitului hiperemic față de indicele pantei de presiune și a rezervei de curgere fracțională, *Circulation* 94:1842-1849, 1996.
- Fearon WF: Fiziologie coronariană invazivă pentru evaluarea leziunilor intermediare, *Circ Cardiovasc Interv* 8:e001942, 2015.
- Pijls NHJ, van Son JAM, Kirkeeide RL, și colab.: Baza experimentală a determinării fluxului sanguin coronar, miocardic și colateral maxim prin măsurători de presiune pentru evaluarea severității stenozei funcționale înainte și după angioplastia coronariană transluminală percutanată, *Circulation* 86:1354-1367, 1992.
- De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, și colab.: Rezerva de flux coronarian calculată din măsurarea presiunii la om. Validare cu tomografie cu emisie de pozitroni, *Circulation* 89:1013-1022, 1994.
- Fearon WF: Intervenția coronariană percutanată ar trebui să fie ghidată de măsurarea rezervei de flux fracționat, *Circulation* 129:1860-1870, 2014.
- Johnson NP, Toth GG, Lai D și colab.: Valoarea prognostică a rezervei fracționale de flux: legătura dintre severitatea fiziologică și rezultatele clinice, *J Am Coll Cardiol* 64:1641-1654, 2014.
- De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, și colab.: Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarct, *Circulation* 104:157-162, 2001.
- Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, și colab.: Măsurarea rezervei de flux fracțional pentru a evalua -severitatea funcțională a stenozei coronariene, *N Engl J Med* 334:1703-1708, 1996.
- Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH și colab.: Rezerva de flux fracționată pentru a determina caracterul adecvat al angioplastiei în stenoza coronariană moderată: un studiu randomizat, *Circulation* 103:2928-2934, 2001.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G și colab.: Intervenția coronariană percutanată a stenozei nesemnificative funcționale: urmărirea pe 5 ani a studiului DEFER, *J Am Coll Cardiol* 49:2105-2111, 2007.
- Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP și colab.: Amânarea vs. performanța intervenției coronariene percutanate a stenozei coronariene nesemnificative funcționale: urmărirea pe 15 ani a studiului DEFER, *Eur Heart J* 36:3182-3188, 2015.
- Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ și colab.: Rezerva de flux fracțională versus angiografie pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate la pacienții cu boală coronariană multivasală, *N Engl J Med* 360:213-224, 2009.

21. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al.: FAME Study Investigators. Rezervă de flux fracționat versus angiografie pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate la pacienții cu boală coronariană multivasală: urmărire pe 2 ani a studiului FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation), *J Am Coll Cardiol* 56:177-184, 2010.
22. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al.: FAME Study Investigators. Rezervă de flux fracționat versus angiografie pentru ghidarea PCI la pacienții cu boală coronariană multivasală - (FAME): urmărirea pe 5 ani a unui studiu controlat randomizat, *Lancet* 386:1853-1860, 2015.
23. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PAL și colab.: Evaluarea economică a intervenției coronariene percutanate ghidate de rezerve de flux fracționat la pacienții cu boală multivasală, *Circulation* 122:2545-2550, 2010.
24. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B și colab.: Severitatea angiografică versus funcțională a stenozei arterei coronare în rezerva de flux fracțională a studiului FAME versus angiografia în evaluarea multivasale, *J Am Coll Cardiol* 55:2816-2821, 2010.
25. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al.: FAME Study Investigators. Scorul SYNTAX funcțional pentru evaluarea riscului în boala coronariană multivasală, *J Am Coll Cardiol* 58:1211-1218, 2011.
26. Zimmermann FM, De Bruyne B, Pijls NH, et al.: Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 Trial: a comparison of fractionary flow-guided percutaneous intervention coronarian and coronary bypass graft surgery la pacienti cu boala multivasala a arterei coronariene. 2015.
27. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al.: FAME 2 Trial Investigators. PCI ghidat de rezervă de flux fracționat versus terapia medicală în boala coronariană stabilă, *NEngl J Med* 367:991-1001, 2012.
28. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al.: FAME 2 Trial Investigators. PCI ghidat de rezervă de flux fracționat pentru boala coronariană stabilă, *NEngl J Med* 371:1208-1217, 2014.
29. Fearon WF, Shilane D, Pijls NHJ și colab.: Cost-eficacitatea intervenției coronariene percutanate la pacienții cu boală coronariană stabilă și rezervă fracțională de flux anormală, *Circulation* 128:1335-1340, 2013.
30. Hamlis M, Muller O, Cuisset T și colab.: Rezultatul clinic pe termen lung după tratamentul ghidat de rezervă de flux fracționat la pacienții cu stenoză a arterei coronare principale stângi echivoc angiografic, *Circulation* 120:1505-1512, 2009.
31. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, și colab.: Evaluarea fiziologică a leziunilor de ramuri laterale închise folosind rezerva de flux fracționat, *J Am Coll Cardiol* 46:633-637, 2005.
32. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH și colab.: Rezistența coronariană epicardică anormală la pacienții cu ateroscleroză difuză, dar angiografie coronariană „normală” *Circulation* 104:2401-2406, 2001.
33. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, și colab.: Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarct, *Circulation* 104:157-162, 2001.
34. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al.: Rezervă de flux fracționară pentru evaluarea stenozei arterei coronare nonculpru la pacienții cu infarct miocardic acut, *JACC Cardiovasc Interv* 3:1274-1281, 2010.
35. Nissen SE, Gurley JC, Booth DC, DeMaria AN: Ecografia intravasculară a arterelor coronare: aplicații curente și direcții viitoare, *Am J Cardiol* 69:18H-29H, 1992.
36. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al.: MAIN-COMPARE Investigators. Impactul ghidajului cu ultrasunete intravasculare asupra mortalității pe termen lung în stentarea pentru stenoza arterei coronare principale stângi neprotejate, *Circ Cardiovasc Interv* 2:167-177, 2009.
37. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, și colab.: 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: rezumat executiv: un raport al Colegiului American de Cardiologie Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, *Circulation* 124:26057, 14-2605
38. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A și colab.: Impactul ghidajului cu ultrasunete intravascular în desfășurarea stentului asupra ratei de restenoză de 6 luni: un studiu multicentric, randomizat, care compară două strategii - cu și fără ghidaj cu ultrasunete intravascular. Grupul de studiu RESIST: REStenoza după Ivus ghidat Stenting, *J Am Coll Cardiol* 32:320-328, 1998.
39. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al.: Rezultatele finale ale studiului Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE), *Circulation* 102:523-530, 2000.
40. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM și colab.: Comparatie între ultrasunetele intravasculare versus implantarea de stent cu eliberare de medicamente ghidată de angiografie: o meta-analiză a unui studiu randomizat și zece studii observaționale care au implicat 19.619 pacienți, *EuroIntervention* 8:855-865, 2012.
41. Witzembichler B, Maehara A, Weisz G și colab.: Relația dintre ghidarea ultrasunetelor intravasculare și rezultatele clinice după stenturi cu eluție de medicamente: evaluarea terapiei antiplachetare duală cu stenturi cu eluție de medicamente (ADAPT-DES), *Circulation* 129:463-470, 2014.
42. Hong SJ, Kim BK, Shin DH și colab.: IVUS-XPL Investigators. Efectul implantării de stent cu eliberare de everolimus ghidat de ultrasunete intravasculare vs ghidat de angiografie: Studiul clinic randomizat IVUS-XPL, *JAMA* 314:2155-2156, 2015.
43. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.: PROSPECT Investigators. Un studiu prospectiv de istorie naturală a aterosclerozei coronariene, *N Engl J Med* 364:226-235, 2011.
44. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, și colab.: Angiografia singură versus angiografie plus tomografie cu coerență optică pentru a ghida luarea deciziilor în timpul intervenției coronariene percutanate: studiul Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI), *EuroIntervention* 2:208298.
45. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HMO și colab.: Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation, *Circulation* 107:3129-3132, 2003.
46. Ng MK, Yeung AC, Fearon WF: Evaluarea invazivă a microcirculației coronare: reproductibilitate superioară și dependență hemodinamică mai mică a indicelui rezistenței microcirculatorii în comparație cu rezerva de flux coronarian, *Circulation* 113:2054-2061, 2006.
47. Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al.: Evaluarea cantitativă a funcției microvasculare coronariene la pacienții cu și fără ateroscleroză epicardică, *EuroIntervention* 5:939-945, 2010.
48. Luo C, Long M, Hu X și colab.: Rezistența microvasculară coronariană derivată din termodiluție și rezerva de flux la pacienții cu sindrom cardiac X, *Circ Cardiovasc Interv* 7:43-48, 2014.
49. Solberg OG, Ragnarsson A, Kvarnsnes A, et al.: Reference interval for the index of coronary microvascular resistance, *EuroIntervention* 9:1069-1075, 2014.
50. Ng MK, Yong AS, Ho M și colab.: Indicele rezistenței microcirculatorii prezice infarctul miocardic legat de intervenția coronariană percutanată, *Circ Cardiovasc Interv* 5:515-522, 2012.
51. Fearon WF, Shah M, Ng M și colab.: Valoarea predictivă a indicelui rezistenței microcirculatorii la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, *J Am Coll Cardiol* 51:560-565, 2008.
52. Fearon WF, Low AF, Yong AC, et al.: Valoarea prognostică a indicelui rezistenței microcirculatorii măsurată după intervenția coronariană percutanată primară, *Circulation* 127:2436-2441, 2013.
53. Lee BK, Lim HS, Fearon WF și colab.: Evaluarea invazivă a pacienților cu angină în absența bolii coronariene obstructive, *Circulation* 131:1054-1060, 2015.



PROVOCAREA SELECȚIEI DE TESTARE NONINVAZIVĂ PENTRU DUREREA TORACICĂ STABILĂ, 204

Obiectivele testării pentru diagnosticarea CAD, 204

PREZENTARE GENERALĂ: SELECTAREA PACIENȚILOR PENTRU TESTARE NEINVAZIVĂ, 205

Clasificarea clinică a durerii toracice și probabilitatea pretest de CAD obstructivă, 206

Probabilități pretest și gradul de CAD obstructiv, 206

Cuantificarea probabilității de pretest „intermediar” a CAD, 206

Există un rol pentru așteptarea atentă la pacienții cu durere toracică stabilă?, 208

ABORDAREA GENERALĂ A ALEGEREI A TEST NEINVAZIV, 208

Abordarea alegerii unui test funcțional, 208

Acuratețea diagnosticului a strategiilor de testare funcțională, 209

Recomandări ghid pentru alegerea unui test funcțional, 210

Abordarea alegerii unui test anatomic

folosind CAC sau CCTA, 211

Recomandări ghid pentru alegerea unui test anatomic cu CAC și CCTA, 212

UN NOU STANDARD PENTRU ÎNCERCĂRI PRAGMATICE DE IMAGINIE: PROMISE AND SCOT HEART, 212
Implicații clinice de la PROMISE și SCOT-HEART, 213

SECHELE IMPORTANTE ÎN AVAL ALE TESTĂRILOR NEINVAZIVE, 215
Radiații, 215

O conștientizare în creștere a importanței CAD nonobstructive, 216

Utilizarea adecvată și rentabilitatea diferitelor modalități de imagistică, 217

CONSIDERAȚII DE TESTARE DE DIAGNOSTIC NEINVAZIV PENTRU POPULAȚII SPECIALE, 217

Sex, 217

Cursa, 217

Vârsta, 218

CONCEPTE EMERGENTE: dincolo de ALEGEREA SILD A O STRATEGIE FUNCȚIONALĂ SAU ANATOMICĂ, 218

Prezența ischemiei fără stenoză semnificativă și fără ischemie în

prezența stenozei semnificative, 218
Imagistica neinvazivă care integrează strategiile funcționale și anatomice, 218

Strategii imagistice pentru a îmbunătăți randamentul CAD OBSTRUCTIV pe angiografia coronariană ulterioară, 219

ORIZONTURI DE VIITOR PENTRU NONINVAZIV

Imagistică și CAD, 219

Morfologia plăcii și sarcina, 219

Biomarkeri pe bază de sânge și scoruri genetice, 220

Studii viitoare care implică imagistică neinvazivă și rezultate clinice ca obiective, 221

O ABORDARE PROPUȘĂ PENTRU SELECTAREA OPTIMULUI TEST NEINVAZIV PENTRU DIAGNOSTICUL CAD, 222

REZUMAT, 223

REFERINȚE, 223

PROVOCAREA SELECȚIEI TESTURILOR NEINVAZIVE PENTRU DUREREA TORACICĂ STABILĂ

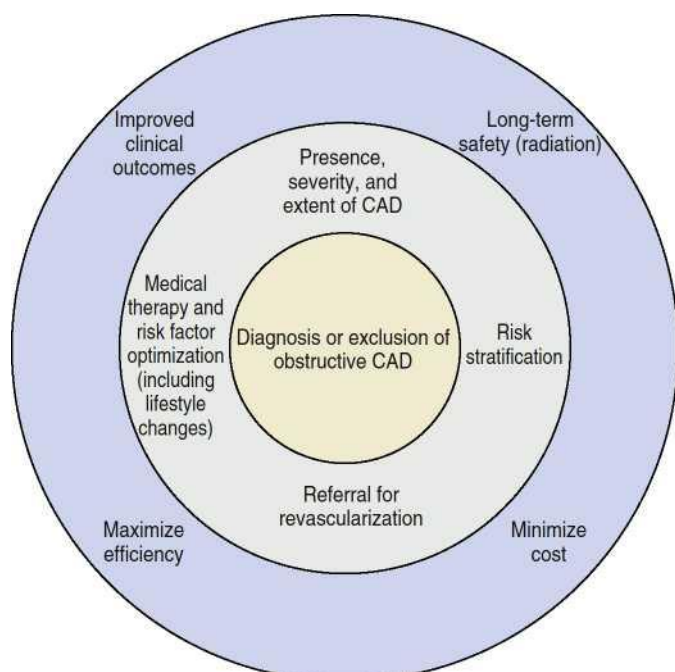
Prevalența anginei este mare în populația generală și crește odată cu vârsta la ambele sexe, de la aproximativ 3% la 4% la pacienții cu vârsta cuprinsă între 40-59 de ani și la 10% până la 11% la cei peste 80 de ani. ¹ Durerea toracică stabilă de nou-apariție în rândul pacienților fără boală coronariană (CAD) cunoscută este o problemă clinică comună care are ca rezultat aproximativ 4 milioane de teste de stres în ambulatoriu anual în Statele Unite. ² O evaluare inițială include întotdeauna un istoric complet și un examen fizic, precum și studii auxiliare de bază, care ar trebui să fie suficiente pentru ca medicul să genereze o ipoteză cu privire la etiologia durerii toracice (inclusiv cardiacă vs. noncardiacă). După cum este descris mai detaliat mai târziu, această evaluare inițială ar trebui să determine factorii de risc ai pacientului pentru boala coronariană aterosclerotică și să clasifice simptomele ca dureri toracice tipice, atipice sau noncardiace, care, în combinație cu vârsta, pot fi utilizate pentru a cuantifica probabilitatea pretest de apariție a bolii coronariene subiacente. Studiile auxiliare importante includ identificarea buzelor a jeun, o electrocardiogramă de repaus cu 12 derivații și, eventual, o radiografie toracică. În plus față de implementarea oricărei modificări necesare a factorilor de risc, tratamentul empiric cu aspirină, β -blocante și/sau nitroglicerina poate fi luat în considerare la un pacient care are o probabilitate intermediară până la mare de boală coronariană obstructivă în așteptarea unui test de diagnostic în ambulatoriu. Atunci trebuie luate decizii cu

privire la testare, adică:

1. pe cine să testeze (și cine nu ar trebui testat)
2. dacă se alege testarea, ce test inițial trebuie efectuat, inclusiv tipul de test neinvaziv sau o strategie invazivă.

Obiectivele testării pentru diagnosticarea CAD

În timp ce selecția testului pentru diagnosticul CAD are scopul imediat de a încerca să determine dacă CAD obstructiv ține cont de simptomele pacientului, există multe alte obiective potențiale și importante care sunt atât specifice pacientului, cât și specifice sistemului (Fig. 15.1). Obiectivele asociate pe termen scurt centrate pe pacient includ determinarea prezenței, severității și extinderii CAD, stilul de viață și optimizarea tratamentului medical, stratificarea riscului și trimiterea pentru angiografie invazivă sau posibilă revascularizare, dacă este necesar. Scopul general pe termen lung este de a îmbunătăți rezultatele clinice atât pentru pacienții individuali, cât și pentru populația generală. Suplimentar pe termen lung



SMOCHIN. 15.1 Obiectivele imediate (*bej*), pe termen scurt (*verde*) și pe termen lung (*albastru*) ale testării cardiace neinvazive pentru diagnosticarea bolii coronariene obstructive la pacienții cu dureri toracice.

obiectivele centrate pe pacient includ siguranța, cum ar fi reducerea expunerii la radiații pentru a preveni sechelele adverse, în timp ce obiectivele pentru sistemul de sănătate includ maximizarea eficienței și reducerea costurilor.

Cu toate acestea, selectarea pacienților pentru testare și selectarea testelor inițiale pentru diagnosticul CAD nu sunt întotdeauna simple. Principalele linii directoare din SUA și cele europene diferă destul de substanțial în abordările lor de bază pentru a determina atât probabilitatea pretest de CAD la pacienții simptomatici, cât și modul de a proceda cu selecția testului. Acest lucru poate fi legat de o variație a caracteristicilor la prezentare și de preferințele regionale pentru strategiile de diagnosticare și poate fi influențat de diferențele dintre sistemele de asistență medicală, accesul la tehnologiile de testare și toleranța la risc.²⁻⁴ Foarte important, există informații limitate cu privire la rezultatele legate de sănătate în această populație stabilă, încă nedagnosticată, și există puțin consens cu privire la care test este preferabil sau chiar când este necesar unul.⁵⁻⁷ Discrepanțele dintre ghiduri diferă semnificativ de alte domenii ale cardiologiei (adică, terapia pentru sindroame coronariene acute sau insuficiență cardiacă cronică), în care există un consens general bazat în mare parte pe disponibilitatea datelor din studiile clinice randomizate. Până în prezent, ghidurile actuale pentru imagistica durerii toracice stabile de etiologie cardiacă suspectată nu au încorporat încă rezultatele studiilor recente, mari, randomizate, care compară strategiile de testare

funcțională cu cea anatomică.⁸⁻⁹

Complicarea incertitudinii sunt mai multe consecințe adverse potențiale în aval asociate cu testele neinvazive. Acestea includ rezultate centrate pe pacient ale testării fals pozitive, cum ar fi disconfort în timpul cateterizării cardiace, complicații procedurale,¹⁰ și efectele radiațiilor,^{xxxix} precum și impactul modificărilor în terapia medicală după rezultatele testelor¹²⁻¹⁴ și cost.⁴ Rapoartele recente privind ratele ridicate de depistare a CAD neobstructive pe angiografie¹⁵ pot vorbi despre calitatea evaluării clinice, inclusiv despre pasul crucial al selecției pacientului pentru testarea neinvazivă.¹⁶ Majoritatea studiilor pe pacienții ambulatori cu un sindrom clinic de posibilă ischemie arată că, spre deosebire de datele anterioare, în prezent până la 90% dintre astfel de teste sunt normale și aproximativ 99% dintre acești pacienți nu vor experimenta un eveniment clinic nefavorabil.¹⁷⁻²⁰ Riscurile testării fals-negative includ cele ale unui diagnostic omis și eșecul de a trata CAD sau factorii de risc în mod corespunzător. Incidența mare a testelor neinvazive normale și corelațiile slabe dintre rezultatele testelor neinvazive și prezența CAD obstructivă oferă un impuls suplimentar pentru a îmbunătăți selecția pacienților pentru testarea neinvazivă. Aceste probleme au implicații importante pentru utilizarea asistenței medicale, precum și pentru pacientul individual.

În plus, conceptele fundamentale despre modul în care definim CAD „semnificativ” au evoluat recent, contribuind la incertitudinea modului în care să evaluăm cel mai bine populațiile specifice de pacienți cu durere toracică. Dovezi recente au descoperit că asocierea dintre stenoza coronariană definită angiografic și ischemie este variabilă, deoarece mulți pacienți nu au ischemie în ciuda prezenței unei stenoze semnificative, iar alții pot avea ischemie fără stenoză severă.²¹ În plus, măsura în care revascularizarea de rutină pentru tratarea ischemiei reduce decesul sau infarctul miocardic (IM) sau îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă, rămâne una dintre cele mai fundamentale incertitudini ale cardiologiei de astăzi.²²

Prin urmare, deciziile privind utilizarea și selecția testelor neinvazive rămân comune, dar provocatoare pentru mulți clinicieni și un subiect controversat pentru ghidurile de practică. Acest capitol trece în revistă caracteristicile importante ale pacientului care influențează selecția testelor neinvazive pentru diagnosticul CAD, inclusiv un accent pe compararea recomandărilor principale ale ghidurilor și evaluarea datelor foarte recente, inclusiv tehnologii promițătoare. Examinăm - considerentele contemporane în imagistica cardiovasculară, cum ar fi cel mai bun mod de a evalua populațiile speciale și utilizarea adecvată, inclusiv consecințele testării neinvazive care sunt uneori trecute cu vederea, cum ar fi radiațiile și costul. În cele din urmă, prezentăm o propunere practică pas cu pas pentru o abordare unificată, încorporând cele mai recente dovezi ale studiului, pentru a optimiza selecția testelor atât pentru strategiile

Discuția actuală se aplică în mod specific pacienților stabili, simptomatici, cu suspiciune de boală cardiacă ischemică, pe baza unui istoric amănunțit, a examenului fizic și a datelor de laborator. În primul rând, angina este atât un continuum, cât și o colecție de simptome disparate, variind de la durere atipică sau angină echivalentă cu angina tipică până la angina instabilă cu risc scăzut; delimitarea acestor categorii poate fi dificilă, dar implicațiile pentru testare și prognostic sunt semnificative. În timp ce angina cu debut nou este în general considerată angină instabilă, dacă durerea toracică apare mai întâi la efort intens - cum ar fi alergarea prelungită sau rapidă (Canadian Cardiovascular Society I) - pacientul cu angină nou-debut poate cădea în schimb sub definiția de angină stabilă, mai degrabă decât instabilă.²³ Problema mai confuză este faptul că cercetarea este adesea efectuată pe baza locației îngrijirii (de exemplu, birou, centru de durere toracică cu acces rapid sau departament de urgență), mai degrabă decât doar pe tipul de simptome, astfel încât diferențele în sistemele de îngrijire a sănătății sau accesul la îngrijire pot ascunde diferențele în prezentarea clinică. În al doilea rând, examenul fizic, deși adesea normal, ar trebui să ajute la excluderea altor cauze

funcționale, cât și pentru cele anatomice.

PREZENTARE GENERALĂ: SELECTAREA PACIENȚILOR PENTRU TESTARE NEINVAZIVĂ

III TABELUL Clasificarea clinică tradițională a 15.1

EVALUARE CLINICĂ	angină tipică (definită)	Îndeplinește toate trei dintre următoarele caracteristici: 1. Disconfort toracic substernal de calitate și durată caracteristic 2. Provocată de efort sau stres emoțional 3. Ameliorată de odihnă și/sau nitrați în câteva minute
	angină atipică (probabilă)	Îndeplinește două dintre aceste caracteristici
	Nonanginal durere în piept	Lipsește sau îndeplinește doar una sau nici una dintre

De la Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, et al. Aplicarea analizei probabilității condiționate la diagnosticul clinic al bolii coronariene. J Clin Invest. 1980;65:1210-1221.

de durere toracică (de exemplu, sensibilitate a peretelui toracic sau pericardită), inclusiv cauze care pun viața în pericol (de exemplu, stenoza aortică, disecție aortică sau embolie pulmonară). Electrocardiograma (ECG) cu 12 derivații în repaus este de obicei normală sau are doar anomalii minore, iar pacienții supuși evaluării ar trebui să aibă biomarkeri cardiaci negativi sau minim anormali, dacă sunt măsurați. Astfel, pe lângă considerentele specifice pacientului, cum ar fi adecvarea pentru revascularizare, următorul pas critic pentru luarea în considerare a testării neinvazive este determinarea probabilității pretest de CAD obstructivă.

Clasificarea clinică a durerii toracice și probabilitatea pretest de CAD obstructivă

În mod clasic, simptomele durerii toracice sunt clasificate ca - toracice tipice, atipice sau noncardiace, care în combinație cu vârsta pot fi utilizate pentru a cuantifica probabilitatea pretest de apariție a bolii coronariene subiacente (Tabelul 15.1).²⁴ Acest lucru trebuie să fie diferențiat de alte instrumente, cum ar fi Scorul de risc Framingham²⁵ sau scorul mai nou al bolii cardiovasculare aterosclerotice (ASCVD),²⁶ care sunt utile în evaluarea sarcinii generale de risc și a prognosticului folosind caracteristicile clinice de bază, dar nu sunt concepute pentru a evalua probabilitatea apariției bolii coronariene obstructive în prezența simptomelor. În timp ce scorul de risc al registrului de evaluare a angiografiei CT coronariene pentru rezultatele clinice: un registru internațional multicentric (CONFIRM)²⁷ furnizează informații de prognostic incrementale din încărcarea plăcii și stenoza găsită pe angiografia coronariană tomografică computerizată (CCTA), a fost derivată într-o populație mixtă de pacienți (asimptomatici și simptomatici) și necesită testare neinvazivă prin definiție și, prin urmare, nu ajută la decizia de a testa sau la selecția testului în sine.

Algoritmii Diamond și Forrester reprezintă standardul de aur pentru predicția CAD obstructivă la pacienții simptomatici. Cu toate acestea, calculul probabilității de pretest folosind acest scor diferă în funcție de ghidul urmat, deoarece fiecare țară sau regiune a adoptat o modificare diferită. În Statele Unite, ghidurile actuale recomandă utilizarea unui scor de probabilitate Diamond și Forrester combinat cu datele din scorul de risc al studiului de chirurgie a arterei coronare (Tabelul 15.2).⁶ Ghidurile Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Marea Britanie (NICE) susțin calcularea probabilității CAD folosind o altă regulă de predicție clinică Diamond și Forrester modificată de Pryor și colab.⁵⁻²⁸ Acest scor include caracteristicile suplimentare cu risc ridicat ale diabetului zaharat, fumatului, hiperlipidemie și modificărilor ECG de repaus. Mai recent, o regulă de predicție clinică a Genders și colab., care urmărește validarea, actualizarea și

extinderea modelului Diamond și Forrester la o populație mai contemporană și în special la femei, a avut ca efect reclasificarea a 16% dintre bărbați și 64% dintre femei. Acest scor de risc revizuit a fost încorporat în ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) (vezi Tabelul 15.2).²⁹ De exemplu, probabilitatea pretest de CAD obstructivă la o femeie de 55 de ani cu angină tipică diferă în funcție de dacă scorul utilizat se bazează pe ghidurile Colegiului American de Cardiologie (ACC)/American Heart Association (AHA) (73%), ghidurile

ESC (47%) sau ghidurile NICE (38-92%). O discuție despre impactul testării diagnostice în anumite subgrupuri este discutată ulterior (a se vedea „Considerații privind testarea diagnostică neinvazivă pentru populații speciale”).

Probabilități pretest și gradul de CAD obstructiv

În timp ce toate aceste scoruri Diamond și Forrester adaptate sunt ușor de implementat la pat, dovezile crescând demonstrează că supraestimează în mare măsură gradul de CAD obstructiv. Estimări bazate pe un registru CCTA contemporan,³⁰ precum și studii clinice recente,^{8,9} au descoperit că prevalența CAD epicardică obstructivă la pacienții cu angină tipică sau atipică este mult mai mică decât cea prezisă de Diamond și Forrester în 1979 sau orice modificare ulterioară.²⁴ Există, de asemenea, întrebări tot mai mari cu privire la necesitatea de a prezice alte anomalii coronariene în afară de stenoze severe. Mai multe studii au descoperit că ratele mari de CAD neobstructive sunt identificate în mod obișnuit în timpul angiografiei coronariene electivă, cu o variație semnificativă a ratei CAD neobstructive între centre.^{15,16,31-33} Povara plăcii și localizarea fiecărei au o valoare prognostică incrementală peste stenoza obstructivă tradițională.²⁷ Prin urmare, în timp ce continuăm să ne bazăm pe scorurile de probabilitate pentru a prezice probabilitatea pretest de CAD pe baza în principal doar pe vârstă și simptome, strategiile îmbunătățite pentru probabilitatea CAD, stratificarea riscului și selecția ulterioară a testelor sunt justificate și au fost propuse sau sunt în curs de dezvoltare (vezi „Imagistica neinvazivă care integrează strategiile funcționale și anatomice”). Validarea în alte populații poate încuraja adoptarea viitoare.

Cuantificarea probabilității de pretest „intermediar” a CAD

Determinarea probabilității înainte de testare influențează, de asemenea, performanța metodelor de diagnostic disponibile (probabilitatea ca acest pacient să aibă boală obstructivă dacă testul este pozitiv sau să nu aibă boală dacă testul este negativ).⁷ Testarea diagnostică este cea mai valoroasă atunci când probabilitatea pretestării bolii ischemice a inimii (IHD) este intermediară, deoarece aplicarea unui rezultat al testului utilizând analiza bayesiană conduce probabilitatea posttest suficient de mai mică (test negativ) sau mai mare (test pozitiv) pentru a informa viitoarea luare a deciziilor - de obicei dacă pacientul trebuie sau nu să treacă la cateterismul cardiac.³⁴

Cu toate acestea, nu există o definiție universală a probabilității intermediare de pretest. Definiția de la 10% la 90%, susținută pentru prima dată în 1980,³⁵ a fost aplicat în mai multe studii și este definiția curentă utilizată în ghidurile ACC/AHA pentru IHD stabilă (Tabelul 15.3).^{36,37} Probabilitățile pretest scăzute și mari sunt astfel mai mici de 10% și, respectiv, mai

III nari de 90%. Această schemă de stratificare a riscului este utilizată și de cel mai recent Grup operativ ACC/AHA privind criteriile de utilizare adecvate.³⁸ În schimb, orientările actuale ESC care utilizează

TABELUL 15.2 Calculul probabilităților de CAD pretestare ale pacienților utilizate pentru a determina eligibilitatea pentru selecția testului neinvaziv în 2012 ACC/AHA, 2013 ESC și 2010 Regatul Unit NICE Ghid la bărbați și femei ¹⁵⁶

Ghid	ACC/AHA	DUREREA TORACICĂ NONANGINALĂ		ACC/AHA	BĂRBAȚI ANGINĂ ATIPICĂ		ACC/AHA	ANGINA TIPICĂ	
		ESC ^B	frumos ^C		ESC	Frumos		ESC	Frumos
Vârsta									
30-39	4	18	3-35	34	29	8-59	76	59	30-88
40-49	13	25	9-47	51	38	21-70	87	69	51-92
50-59	20	34	23-59	65	49	45-79	93	77	80-95
60-69	27	44	49-69	72	59	71-86	94	84	93-97
70-79		54			69			89	
> 80		65			78			93	
Ghid	ACC/AHA	DUREREA TORACICĂ NONANGINALĂ		ACC/AHA	FEMEILE ANGINĂ ATIPICĂ		ACC/AHA	ANGINA TIPICĂ	
		ESC	Frumos		ESC	Frumos		ESC	Frumos
Vârsta									
30-39	2	5	1-19	12	10	2-39	26	28	10-78
40-49	3	8	2-22	22	14	5-43	55	37	20-79
50-59	7	12	4-25	31	20	10-47	73	47	38-92
60-69	14	17	9-29	51	28	20-51	86	58	56-84
70-79		24			37			68	
> 80		32			47			76	

ACC, Colegiul American de Cardiologie; AHA, Asociația Americană a Inimii; CAD, boala coronariană; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; NICE, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire.

^a ACC/AHA utilizează scorul de risc combinat Diamond și Forrester și al studiului de chirurgie coronariană. Fiecare valoare reprezintă procentul cu CAD obstructiv la cateterizare. Modificat din Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. Ghidul 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS pentru diagnosticul și gestionarea pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American al Medicilor, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Asociația Americană de Chirurgie Toracică, Asociația de Prevenție și Asociația Cardiovasculară, Societatea de Prevenție și Cardiovasculară a chirurgilor toracici. J Am Coll Cardiol. 2012;60:e44-e164.

^b ESC folosește scorul de predicție Diamond și Forrester actualizat. Modificat din Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. O regulă de predicție clinică pentru diagnosticul bolii coronariene: validare, actualizare și extindere. Eur Heart J. 2011;32:1316-1330.

^c NICE folosește scorul de predicție Diamond și Forrester modificat. Modificat din Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Valoarea istoricului și a fizicului în identificarea pacienților cu risc crescut de boală coronariană. Ann Intern Med. 1993;118:81-90. Este furnizat un interval pentru fiecare estimare de la riscul „Scăzut” la „Ridicat”, în funcție de prezența factorilor suplimentari de diabet, fumat și hiperlipidemie (colesterol total > 6,4 mmol/L).

aeuega qD|q/v\ JOJ ;sei qoiqM ueqieboi nv II buiunj



TABELUL 15.3 Sensibilitatea și specificitățile selectate ale testelor neinvazive pentru detectarea CAD așa cum sunt raportate în Ghidurile ACC/AHA 2012 și ESC 2013

EVALUARE CLINICĂ

	ACC/AHA 2012	SENSIBILITATE ESC 2013	ACC/AHA 2012	SPECIFICITATE ESC 2013
ECG de efort	0,68	0,45-0,50	0,77	0,85-0,90
ECOU				
Exercițiu sau farmacie	0,76		0,88	
Exercițiu		0,80-0,85		0,80-0,88
Farmacia		0,79-0,83		0,82-0,86
SPECT				
Exercițiu sau farmacie	0,88		0,77	
Exercițiu		0,73-0,92		0,63-0,87
Farmacia		0,90-0,91		0,75-0,84
PET				
Exercițiu sau pharm	0,91		0,82	
Pharm PET		0,81-0,97		0,74-0,91
CMR				
Dobutamina		0,79-0,88		0,82-0,86
Vasodilatator		0,67-0,94		0,61-0,85
CCTA		0,95-0,99		0,64-0,93

ACC, Colegiul American de Cardiologie; AHA, Asociația Americană a Inimii; CCTA, angiografie coronariană tomografică computerizată; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; ECG, electrocardiogramă; ECHO, ecocardiografie; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; NICE, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic.

Estimările ACC/AHA 2012 au fost modificate de la Garber AM, Solomon NA. Cost-eficacitatea strategiilor alternative de testare pentru diagnosticul bolii coronariene. *Ann Intern Med.* 1999;130:719-728.

Estimările ESC 2013 au fost colectate din studii multiple și modificate din Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S și colab. Ghidurile ESC din 2013 privind managementul bolii coronariene stabile. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.

Genders et al. - regula de predicție clinică modificată Diamond și Forrester stratifică pacienții în patru grupuri: mai puțin de 15%, 15-65%, 66-85% și mai mare de 85%. În comparație cu liniile directe din SUA, grupul intermediar este definit de o probabilitate pretest de 15% până la 85% prin combinarea celor două grupuri cu risc mediu. Pe baza acestor patru grupuri, ghidurile ESC recomandă strategii specifice de testare (vezi mai târziu). În cele din urmă, orientările NICE din Regatul Unit diferă în comparație cu ghidurile ACC/AHA și ESC, identificând o probabilitate intermediară pretest între 30% și 60%.⁵

Există un rol pentru așteptarea atentă la pacienții cu durere toracică stabilă?

Datorită ratelor scăzute de evenimente în populațiile stabile de durere toracică în curs de imagistică sau test ECG,⁸⁻⁹⁻³⁹ și rezultate similare cu tratamentul medical și revascularizarea coronariană în studii precum Rezultatele clinice care utilizează revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor (COURAGE),^{40,41} unii au recomandat că o strategie de testare amânată poate fi preferabilă în locul efectuării oricărui test. În acest scenariu, un pacient cu o probabilitate pretest suficient de scăzută de CAD obstructivă ca cauză a durerii toracice stabile nu ar fi supus niciunei teste cardiace neinvazive inițiale, ar fi monitorizat clinic și ar fi tratat conform strategiilor de prevenire primară. Acest lucru se întâmplă pe fundalul creșterii explozive a imagisticii cardiace în Statele Unite, care a devenit centrală în discuțiile referitoare la costul ridicat al asistenței medicale, inclusiv o escaladare rapidă a costurilor pentru testare (de două ori față de alte servicii medicale).⁴ Cu toate acestea, nu există încă nicio dovadă a studiilor clinice directe care să susțină o strategie de testare amânată. Acest lucru este în contrast cu dovezile solide disponibile acum care susțin o strategie de testare

fie cu testare funcțională, fie cu CCTA ca fiind sigure și eficiente (a se vedea „Un nou standard pentru studiile pragmatice, imagistice: PROMISE și SCOT-HEART”).^{8,9}

Un alt aspect important în decizia privind amânarea testării este mai întâi luarea în considerare dacă pacientul ar beneficia de revascularizare. Dacă pacientul are comorbidități semnificative sau calitatea vieții nu este de așteptat să beneficieze de revascularizare, atunci optimizarea terapiei medicale poate fi o abordare mai rezonabilă decât testarea.

ABORDAREA GENERALĂ ÎN ALEGEREA UNUI TEST NEINVAZIV

După identificarea unui pacient simptomatic fără antecedente de CAD și cu o probabilitate intermediară pretest de CAD, clinicianul este în general sfătuit să ia în considerare o strategie funcțională sau, mai rar, anatomică. Orientările NICE sunt o excepție de la această regulă; ei recomandă o strategie anatomică pentru probabilități mai mici de pretest (<30%).⁵

Abordarea alegerii unui test funcțional

Pentru testarea funcțională, trebuie luată în considerare mai întâi alegerea stresului (exercițiu vs. farmacologic) și, dacă se utilizează exerciții, trebuie să se ia în considerare, de asemenea, dacă trebuie efectuată sau nu imagistică suplimentară. În prezent, există mai multe modalități de imagistică de stres, fiecare cu -avantajele și dezavantajele lor (Tabelul 15.4). Acestea includ imagistica de perfuzie miocardică la stres cu radionuclizi (MPI) folosind tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET), ecocardiografia de stres și rezonanța magnetică cardiacă de stres (CMR). SPECT,

TABELUL 15.4 Avantajele și dezavantajele tehnicilor de imagistică de stres și CCTA

TEHNICĂ	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Ecocardiografie	<ul style="list-style-type: none"> • acces larg • portabilitate • fara radiatii • cost scăzut 	<ul style="list-style-type: none"> • contrastul ecou necesar în pacienții cu ultrasunete slabe ferestre • dependent de aptitudinile
SPECT	<ul style="list-style-type: none"> • acces larg • date extinse 	<ul style="list-style-type: none"> • radiații
PET	<ul style="list-style-type: none"> • curgere cuantificarea 	<ul style="list-style-type: none"> • radiații • acces limitat • cost ridicat
CMR	<ul style="list-style-type: none"> • țesut moale înalt contrast • imagistica precisă de miocard cicatrice • fără ionizare radiatii 	<ul style="list-style-type: none"> • acces limitat în cardiologie • contraindicații • analiza funcțională limitată în aritmii • cuantificare 3D limitată a ischemie • cost ridicat
CCTA	<ul style="list-style-type: none"> • VAN mare în pacienții cu pretest inferior probabilitate 	<ul style="list-style-type: none"> • disponibilitate limitată • radiații • evaluare limitată cu calciu coronarian extins

- calitatea imaginii este limitată de aritmii sau ritm cardiac mai mare care nu poate fi scăzut
- VAN scăzut cu probabilitate pretest mai mare

3D, tridimensional; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; CCTA, angiografie coronariană tomografică computerizată; VPV, valoare predictivă negativă; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT, tomografie computerizată cu emisie de foton unic. Din Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Ghidurile ESC din 2013 privind managementul bolii coronariene stabile. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003.

PET și ecocardiografia pot fi cuplate fie la efort, fie la stres farmacologic, în timp ce CMR de stres este efectuată numai cu stres farmacologic.

În absența contraindicațiilor, ³³⁻³⁴ **Exercițiul cu simptome** - limitate cu un test pe bandă de alergare (ETT) sau ergometru de bicicletă este modalitatea preferată de testare a stresului (în fața stresului farmacologic), deoarece oferă informații privind reproductibilitatea simptomelor, funcția cardiovasculară, capacitatea de efort, modificările ECG și răspunsul hemodinamic în timpul formelor obișnuite de activitate. Numai capacitatea de exercițiu este un predictor puternic al datelor de treaditate, cum ar fi Treadmore, precum de către ETT poate îmbunătăți certitudinea diagnosticului pe lângă implicațiile sale prognostice. ⁴² Cu toate acestea, este posibil ca un pacient să nu poată face mișcare din cauza unuia sau mai multor motive noncardiace. Acestea includ obezitatea, limitările ortopedice, problemele de echilibru, limitările pulmonare, fragilitatea sau disfuncția membrelor ca urmare a paraplegiei de la un eveniment cerebrovascular anterior. O discuție detaliată asupra diferitelor forme de modalități de exerciții (bandă de alergare, sau bicicletă verticală sau în decubit dorsal) și protocoale (Bruce, Modified Bruce, Naughton) este prezentată în altă parte (vezi **Capitolul 10**). ⁴³ Dacă există contraindicații absolute, atunci trebuie utilizat stresul farmacologic; dacă există contraindicații relative, trebuie luat în considerare stresul farmacologic.

Pe lângă capacitatea de efort, mai multe condiții interferează cu capacitatea de a face un diagnostic ECG de ischemie (de exemplu, bloc de ramură stângă, stimulare ventriculară dreaptă, depresiune ST în repaus > 1 mm) și pot duce la un ECG de efort neinterpretabil. Când sunt prezente astfel de condiții, imagistica

trebuie utilizată indiferent de modalitatea de stres. ⁴⁴

Dacă pacientul nu poate face exerciții la o sarcină de lucru suficientă, atunci este necesar stresul farmacologic. Decizia cu privire la modalitatea de imagistică utilizată va depinde de factorii pacientului, inclusiv de adecvarea agenților de stres în acest scop, precum și de toleranța pacientului; punctele finale ischemice pot varia în consecință. ⁴⁵ Dacă se utilizează MPI, vasodilatatoarele sunt agenții de stres farmacologic preferați și se evaluează perfuzia. Dacă se efectuează ecocardiografie, agenții inotropi sunt cei mai des utilizați (deși acest lucru poate varia în funcție de țară) și se evaluează mișcarea peretelui. Pentru CMR, pot fi utilizați fie inotropii, fie vasodilatatorii cu obiectivele corespunzătoare. Cu toate acestea, în ceea ce privește testele de efort, contraindicațiile agenților de stres vasodilatatori (adenozină, dipiridamol și agoniștii selectivi ai receptorilor A2A, inclusiv regadenoson, binodenoson și apadenoson) ⁴⁶⁻⁴⁹ sau agenți inotropi (de obicei dobutamina) ⁵⁰ ar trebui luate în considerare la selectarea modului de testare.

Dacă pacientul nu este candidat pentru efort sau test de stres farmacologic, ar trebui luată în considerare o strategie anatomică cu scorul de calciu din artera coronariană (CAC) sau CCTA. Mai mult, pe baza datelor din studiile recent publicate, o strategie anatomică în primul rând poate fi o alternativă rezonabilă la pacienții selectați (vezi „Un nou standard pentru studiile de imagistică pragmatică: PROMISE și SCOT-HEART”), așa cum se discută mai târziu.

Acuratețea diagnosticului a strategiilor de testare funcțională

Există puncte forte și puncte slabe asociate fiecărei modalități de imagistică (vezi **Tabelul 15.4**), iar selecția testului depinde în cele din urmă de mulți factori, inclusiv disponibilitatea locală, expertiza locală, existența și relevanța datelor imagistice anterioare, costul, obiceiul corpului pacientului (de exemplu, obezitatea morbidă), expunerea la radiații și necesitatea unei boli hemodinamice concomitente sau a evaluării valvulare. Performanța de diagnosticare ar trebui luată în considerare atunci când există mai multe opțiuni, în mod ideal bazate pe performanța laboratorului local, mai degrabă decât pe literatura de specialitate. Deoarece astfel de date detaliate nu sunt adesea disponibile, poate fi utilizată o meta-analiză a cost-eficacității realizată de Garber și Solomon. Această analiză include informații despre acuratețea diagnosticului testelor individuale și este citată de ghidurile ACC/AHA ca dovezi pentru precizia diagnosticului diferită între modalități (a se vedea **Tabelul 15.3**). ⁵¹ PET este cel mai sensibil test funcțional neinvaziv, iar ECG de efort este cel mai puțin sensibil. SPECT este aproape la fel de sensibil și oarecum mai puțin specific decât PET (specificitate, 0,77 [interval în studiile individuale: 0,53-0,96] pentru SPECT și 0,82 [0,73-0,88] pentru PET). Ecocardiografia este mai specifică decât PET (0,88 [0,80-0,95] comparativ cu 0,82 [0,73-0,88]) dar mai puțin sensibilă (0,76 [0,40-1,00] față de 0,91 [0,69-1,00]). Studiul de evaluare clinică a imagistică prin rezonanță magnetică în boala coronariană (CE-MARC) a comparat direct și prospectiv CMR cu SPECT. ⁵² Comparativ cu SPECT, CMR a avut o sensibilitate mai mare (0,87 [95% CI 0,82-0,90] comparativ cu 0,67 [0,60-0,72]) și specificitate similară (0,83 [0,80-0,87 pentru CMR]; 0,83 [0,79-0,86 pentru SPECT]). CE-MARC2 este un studiu cu trei brațe care este în desfășurare și va oferi informații valoroase prin compararea rezultatelor în urma îngrijirii ghidate de CMR, îngrijirii ghidate de tomografie cu emisie de pozitroni (PET-CT) (conform criteriilor de utilizare adecvată ACC/AHA) și managementul bazat pe ghidul NICE. ⁵³

TABLE 15.5 Summary of Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection of Ischemic Heart Disease in Symptomatic Patients

CLINICAL EVALUATION

TARGET POPULATION	EXERCISE ECG	STRESS RNI	STRESS ECHO	STRESS CMR	CAC	CCTA
Low pretest probability of CAD ECG interpretable AND able to exercise	A	R	M	R	R	R
Low pretest probability of CAD ECG uninterpretable OR unable to exercise		A	A	M	R	M
Intermediate pretest probability of CAD ECG interpretable AND able to exercise	A	A	A	M	R	M
Intermediate pretest probability of CAD ECG uninterpretable OR unable to exercise		A	A	A	R	A
High pretest probability of CAD ECG interpretable AND able to exercise	M	A	A	A	R	M
High pretest probability of CAD ECG uninterpretable OR unable to exercise		A	A	A	R	M

Appropriate Use Key: A, appropriate; M, may be appropriate; R, rarely appropriate.

CAC, Coronary artery calcium; CAD, coronary artery disease; CCTA, coronary computed tomographic angiography; CMR, cardiac magnetic resonance; ECG, electrocardiogram; ECHO, echocardiography; RNI, radionuclide imaging.

Modified from Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2014;63:380-406.

Orientările ESC folosesc mai multe studii primare pentru a rezuma performanța testului.⁷ O diferență majoră între datele de referință utilizate de fiecare ghid este sensibilitatea mai mică a ECG de efort raportată în ghidurile ESC - doar 50% (în ciuda unei specificități excelente de 90%). Diferențele marcate ale acestor valori sunt explicate cel puțin parțial, dacă nu în totalitate, prin utilizarea de către CES a datelor obținute din studii care evită părtinirea verificării;⁵⁴ Ghidurile ACC/AHA nu limitează datele la studii care evită părtinirea verificării. Deoarece această sensibilitate mai scăzută înseamnă că numărul de rezultate incorecte ale testului va deveni mai mare decât numărul de rezultate corecte ale testului în populațiile cu o probabilitate pretest mai mare de 65%,⁵⁵ ESC nu recomandă folosirea testului de efort la efort fără imagistică în astfel de populații cu risc mai ridicat în scopuri de diagnostic. În general, ar putea fi mai adecvat să se utilizeze teste mai specifice pentru pacienții cu o probabilitate intermediară scăzută de pretestare de CAD și să se rezerve teste mai sensibile pentru cei cu - probabilități intermediare ridicate înainte de testare. Prin urmare, precizia estimărilor probabilității pretest pentru a influența alegerea testului neinvaziv optim este importantă chiar și în intervalele intermediare.

Recomandări ghid pentru alegerea unui test funcțional Ghidul ACC/AHA 2012

Printre pacienții care pot exercita, există recomandări puternice pentru ETT nonimaging pentru pacienții cu o probabilitate intermediară pretest de CAD și stres de efort cu MPI nuclear sau ecocardiografie pentru cei cu o probabilitate intermediară până la mare pretest de CAD care au un ECG neinterpretabil (Clasa I).⁶ Recomandarea rămasă de clasa I este pentru stresul farmacologic cu MPI nuclear sau ecocardiografie pentru pacienții care nu pot face mișcare. Ghidul recomandă împotriva utilizării stresului farmacologic cu MPI nuclear, ecocardiografie sau CMR pentru pacienții care se pot antrena cu ECG interpretabile sau printre pacienții care pot face exerciții cu ECG interpretabil și care au doar o probabilitate scăzută de IHD înainte de testare (< 10%; Clasa III). Celelalte strategii de testare se încadrează în clasele de recomandări IIa sau IIb. Deși nu sunt

furnizate recomandări specifice pentru pacienții cu o probabilitate pretest mai mare de 90%, este rezonabil să se ia în considerare cateterismul cardiac ca test inițial, care este susținut de criteriile de utilizare adecvate ale angiografiei diagnostice ACC/AHA 2012.⁵⁶

Criterii de utilizare corespunzătoare a multimodalității ACC 2014

a documentelor ACC Appropriate Use Criteria (AUC) folosește un grup tehnic independent pentru a evalua fiecare modalitate de testare ca fiind adecvată, poate fi adecvată sau rareori adecvată pentru anumite populații țintă simptomatice.³⁸ Următoarele situații adecvate de testare funcțională sunt rezumate aici și mai detaliat în [Tabelul 15.5](#):

- ECG de efort
 - Pacienții care sunt capabili să facă exerciții fizice cu o probabilitate de CAD pretest scăzută până la medie și un ECG interpretabil
- Imagistica cu radionuclizi de stres sau ecocardiografie de stres
 - Toate grupurile de pacienți sunt adecvate, cu excepția celor cu o probabilitate scăzută de CAD pretest, care sunt capabili să facă efort și au un ECG interpretabil, pentru care ecocardiografia de stres poate fi adecvată, dar MPI de stres este rareori adecvată.
- CMR de stres
 - Pacienți cu o probabilitate intermediară pretest de CAD care nu pot face efort sau au un ECG neinterpretabil
 - Pacienți cu o probabilitate mare înainte de testare de CAD, indiferent de capacitatea lor de a exercita sau dacă ECG-ul lor este interpretabil

În special, în acest document de orientare AUC cel mai recent, evaluările pentru CMR de stres au fost mai des în concordanță cu evaluările pentru imagistica cu radionuclizi de stres (RNI), ecoul de stres și testarea pe banda de alergare la efort. Acest lucru poate reflecta evaluarea simultană a modalităților, numărul tot mai mare de dovezi care susțin - utilitatea și acuratețea stresului CMR,³⁸ și utilizarea din ce în ce mai mare în comunitate.

În ciuda recomandărilor conform cărora testarea pe banda de

alergare cu exerciții fără imagistică poate fi utilizată în mod obișnuit la mulți pacienți,

practica imagistică de stres domină în continuare peisajul de testare din SUA atât pentru pacienții simptomatici, cât și pentru cei asimptomatici. Printre pacienții cu risc intermediar cu durere toracică alocăți brațului funcțional al studiului prospectiv multicentric de imagistică pentru evaluarea durerii toracice (PROMISE), doar 10,2% dintre pacienți au primit teste de efort fără imagistică ca test prespecificat.⁹ În plus, în 2012, campania *Choosing Wisely* (<http://www.choosingwisely.org>) a reunit nouă organizații medicale de top (inclusiv ACC și Societatea Americană de Cardiologie Nucleară [ASNC]) pentru a alege fiecare cinci teste pe care le-au considerat ca fiind suprautilizate.⁵⁷ Testele cardiace considerate ca fiind cele mai suprautilizate atât de ACC, cât și de ASNC pentru testarea CAD au fost toate modalități bazate pe imagistică la pacienții cu puține simptome: imagistica de stres la pacienții fără simptome sau markeri de risc ridicat pentru diabet, imagistica cardiacă de stres regulată la pacienții asimptomatici în timpul urmăririi de rutină după tratament și imagistica cardiacă de stres în timpul evaluării preoperatorii. Prin urmare, practica furnizorilor din SUA nu pare să reflecte recomandările curente ale ghidurilor din SUA.

Ghidul ESC 2013

La pacienții care pot face efort și care au un ECG evaluabil, testarea pe bandă de alergare la efort este recomandată ca test inițial pentru stabilirea unui diagnostic de CAD la pacienții cu simptome de angină și probabilitate intermediară pretest de CAD de 15% până la 65% (Clasa I).⁷ În plus, imagistica de stres (ecocardiografie, CMR, SPECT sau PET) este recomandată cu tărie ca opțiune inițială dacă expertiza locală și disponibilitatea permit (Clasa I). ECG de efort fără imagistică la pacienții cu o depresie ST mai mare sau egală cu 0,1 mV la ECG de repaus sau luarea digitalică nu este recomandată în scopuri de diagnostic (Clasa III). Un test de stres imagistic este recomandat ca test inițial pentru diagnosticarea CAD cu o probabilitate pretest intermediară înaltă între 66% și 85% sau dacă fracția de ejeție a ventriculului stâng este mai mică de 50% la pacienții fără angină tipică (Clasa I). Deși nu există recomandări specifice pentru stresul farmacologic, exercițiile fizice sunt recomandate peste testarea farmacologică ori de câte ori este posibil (Clasa I). O probabilitate pretestare mai mare de 85% stabilește un diagnostic prezumtiv de CAD, moment în care trebuie efectuată stratificarea riscului. La pacienții cu simptome severe sau o constelație clinică care sugerează anatomie coronariană cu risc ridicat, clinicienii sunt sfătuiți să inițieze o terapie medicală dirijată de ghid și să ia în considerare cateterismul invaziv ca test inițial. La pacienții care prezintă simptome ușoare, testarea neinvazivă pentru stratificarea riscului trebuie luată în considerare numai dacă există acord pentru a trece la revascularizare în cazul rezultatelor testelor cu risc ridicat.

Ghidul NICE din Marea Britanie 2010

Pentru pacienții cu durere toracică și o probabilitate estimată înainte de testare de 30% până la 60%, clinicianul este sfătuit să ofere imagistică funcțională neinvazivă pentru ischemia miocardică ca test de primă linie.⁵ Spre deosebire de celelalte linii directoare, NICE încorporează o strategie anatomică ca test de primă linie pentru pacienții cu o probabilitate pretest intermediară scăzută. Dacă probabilitatea de pretest este de 10% până la 29%, o strategie CAD de „excludere” a fost considerată a fi cel mai bine realizată cu scorul inițial CAC (și apoi CCTA dacă scorul CAC este 1-400) și este justificată pe baza eficienței costurilor și a dozelor scăzute de radiații.⁵⁸⁻⁶¹ Alternativ, pacienții cu un scor CAC ridicat pot fi investigați prin evaluare funcțională, în funcție de scor și de factorii pacientului (vezi secțiunea următoare) sau angiografie invazivă. Dacă

probabilitatea estimată înainte de testare este de 61% până la 90%, clinicianul ar trebui să ofere angiografia coronariană invazivă ca investigație de diagnostic de primă linie. În special, testarea la efort fără imagistică nu este niciodată recomandată pe calea investigativă pentru pacienții fără antecedente de CAD stabilite, reprezentând o schimbare semnificativă a practicii curente și în contrast cu alte ghiduri majore.⁶¹ Aceasta se bazează pe dovezile unei acuratețe diagnostice mai slabe a testelor de efort în comparație cu celelalte teste și susținută de un model de rentabilitate derivat special pentru aceste ghiduri.⁵⁸

Abordarea alegerii unui test anatomic folosind CAC sau CCTA

Până de curând, utilizarea unei strategii anatomice care utilizează CAC sau CCTA nu a fost în general considerată de primă linie în diagnosticul CAD la pacienții cu probabilitate intermediară pretest cu durere toracică stabilă (în afară de ghidurile NICE pentru pacienții cu probabilitate pretest intermediară scăzută, discutate anterior) și primește recomandări slabe, dacă există, în ghidurile ACC/AHA actuale și în secțiunea ulterioară ASC. Cu toate acestea, două studii randomizate controlate recente (PROMISE și Scottish Computed Tomography of the Heart [SCOT-HEART]) care compară direct testele anatomice și funcționale în cazul durerii toracice cu risc scăzut oferă un sprijin potențial pentru includerea acestora ca o alegere rezonabilă la pacienții selectați (vezi discuția ulterioară).

Selectarea pacientului pentru CAC

În timp ce imagistica CAC a fost utilizată mai ales pentru stratificarea riscului la indivizi asimptomatici, unele studii au evaluat utilizarea CAC în evaluarea diagnosticului la pacienții cu suspectare de CAD (prin excluderea CAD). Datele dintr-o populație simptomatică cu risc ridicat sugerează o rată neneglijabilă de CAD obstructivă (adică, 20% dintre pacienții cu o probabilitate mare pretest de CAD) în absența calciului detectabil.⁶² În schimb, datele din cohortele cu risc scăzut au demonstrat că printre pacienții cu scanare negativă cu calciu, CAD severă care necesită intervenție coronariană percutanată (PCI) sau bypass coronarian (CABG) apare la mai puțin sau egal cu 1% dintre pacienți.⁶³⁻⁶⁴ Tomografia computerizată versus testarea la efort în suspectarea bolii coronariene (CRESCENT) a evaluat eficacitatea și siguranța unui protocol CT cardiac în etape, constând într-o scanare cu calciu și performanța selectivă a CCTA dacă a fost prezentă CAC. Ea a constatat că această abordare pe niveluri a oferit o alternativă eficientă și sigură la testarea funcțională, în timp ce cheltuielile de diagnosticare și expunerea la radiații sunt reduse.⁶⁵ Pacienții din studiul CRESCENT au avut o probabilitate înainte de testare de aproximativ 45% pe criteriile Diamond-Forrester. Prin urmare, încorporarea CAC în protocoalele de imagistică CCTA treptat poate fi benefică la pacienții simptomatici, cu condiția ca aceștia să aibă o probabilitate pretestare scăzută până la intermediară de CAD, deși sunt necesare studii suplimentare pentru confirmare. Un avertisment este că acest lucru ar putea duce la o rată mai mare de fals-negative la pacienții mai tineri, care pot avea CAD fără CAC detectabil, deoarece calcificarea aterosclerotică crește odată cu vârsta.^{66,67} Acest lucru poate fi observat și la femeii și minoritățile etnice.⁶⁸⁻⁷⁰

Selectarea pacientului pentru CCTA

Ca și în cazul testării funcționale, clinicianul trebuie să se gândească mai întâi dacă pacientul este un bun candidat pentru CCTA. Conform unui raport din 2014 al Comitetului pentru Ghid pentru tomografia computerizată a Societății

Cardiovasculare, ⁷¹ numai pacienți cu capacități adecvate de reținere a respirației, fără severe

obezitatea (indicele de masă corporală [IMC] $>39 \text{ kg/m}^2$), cu ritm sinusual și cu o frecvență cardiacă mai mică sau egală cu 60 bătăi pe minut (BPM) și cu funcție renală normală sau aproape normală ar trebui luată în considerare pentru CCTA. Dacă este necesar; pacientul ar trebui să poată tolera utilizarea β -blocanților cu acțiune scurtă sau a altor medicamente care scad frecvența cardiacă pentru a atinge frecvența cardiacă țintă. Scanerile multidetector de ultimă generație reduc expunerea la radiații și pot evita necesitatea unor medicamente adjuvante la mulți pacienți, deoarece permit imagistică precisă cu frecvență cardiacă mai mare. Contraindicațiile absolute trebuie, de asemenea, excluse și includ sindroame coronariene acute definitive, rata de filtrare glomerulară (RFG) mai mică de 30 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$, cu excepția cazului în dializă cronică, - anafilaxie anterioară după administrarea de contrast iodată, episod anterior de substanță de contrast după prepararea adecvată a steroizilor/antihipilor (inclusiv abilitatea de a coopera la steroizi/antihigieri adecvate, brațe), sau sarcina sau starea de sarcină incertă la femeile aflate în premenopauză.⁷¹ În cele din urmă, o constrângere este că acuratețea CCTA poate fi limitată cu un scor CAC ridicat (scor Agatston $> 400 \text{ U}$), care poate fi determinat doar odată ce achiziția imaginii a început.

Precizia diagnosticului CCTA

Studiile multicentrice care evaluează acuratețea diagnosticului CCTA multidetector cu 64 de secțiuni pentru detectarea CAD semnificativă (cel puțin 50% stenoză) pe angiografia coronariană invazivă cantitativă au găsit sensibilități între 85% și 99% și specificități între 64% și 90%,⁷²⁻⁷⁴ deși echipamentele mai noi și protocoalele de scanare pot îmbunătăți acuratețea diagnosticului.⁷⁵ Studiul de evaluare prin angiografie coronariană computerizată a persoanelor supuse angiografiei coronariene invazive (ACCURACY) a constatat că specificitatea a fost redusă semnificativ în prezența calciului în artera coronară.⁷² În schimb, valorile predictive negative pentru CCTA au fost în general ridicate (95-100%).^{72,73,76} Acest lucru a atras un interes semnificativ în utilizarea CCTA în scenarii pentru a „exclure” stenoza arterei coronare sau pacienții cu probabilitate mai mică de pretest. Trei studii randomizate controlate au descoperit o strategie CCTA pentru a oferi o eficiență superioară în departamentul de urgență pentru durerea toracică cu risc scăzut sau mediu, pentru a „exclure” sindroamele coronariene acute, oferind în același timp o excelentă supraviețuire fără evenimente similare îngrijirii obișnuite, fără creșterea costurilor sau a expunerii la radiații⁷⁷⁻⁷⁹ (vezi [capitolul 13](#)).

Recomandări ghid pentru alegerea unui test anatomic cu CAC și CCTA

Ghidul ACC/AHA 2012

În prezent, nu există recomandări puternice (Clasa I) pentru CAC sau CCTA ca test inițial.⁶ CCTA poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu pot face exerciții fizice sau pentru acei pacienți care au un test funcțional normal anterior, dar simptome în desfășurare, au un test funcțional neconcludent sau nu pot fi supuși MPI de stres sau ecocardiografie (toate clasa IIa).

Criterii de utilizare corespunzătoare a multimodalității ACC 2014

Ca și în secțiunea precedentă, documentul a evaluat fiecare modalitate de testare ca fiind adecvată, poate fi adecvată sau rar adecvată pentru anumite populații țintă simptomatice.³⁸ Următoarele situații de testare anatomică sunt rezumate aici și mai detaliat în [Tabelul 15.4](#):

- CAC

- Rareori adecvat pentru o populație simptomatică de pacienți cu dureri toracice

- CCTA

- Adecvat numai pentru pacienții simptomatici cu o probabilitate intermediară pretest de CAD și un ECG de neinterpretat sau care nu pot face efort

Ghidul ESC 2013

Similar cu ghidul ACC/AHA 2012, nu există recomandări puternice (Clasa I) pentru CAC sau CCTA ca test inițial.⁷ Este o recomandare de Clasa IIa ca CCTA să fie considerată o alternativă la tehnicile imagistice de stres pentru a exclude CAD la pacienții cu o probabilitate pretest intermediară scăzută (15-65%), care au un ECG de efort neconcludent sau un test imagistic de stres sau care au contraindicații la testarea de stres. Această recomandare include pacienții care pot face exerciții fizice, dar exclude cea mai mare gamă de probabilități pretest pentru a îmbunătăți acuratețea prin selectarea pacienților mai puțin susceptibili de a avea calciu coronarian semnificativ, ceea ce scade acuratețea diagnosticului (discutat anterior). Recomandările de clasa III includ utilizarea CCTA pentru pacienții cu revascularizare coronariană anterioară (nu se aplică acestei populații) sau ca test de „screening” la persoanele asimptomatice.

Ghidul NICE din Marea Britanie 2010

Spre deosebire de ghidurile ESC, NICE recomandă punctarea CAC ca test de primă linie la pacienții cu o probabilitate estimată înainte de testare de CAD de 10% până la 29%.⁵ Gestionarea ulterioară depinde de scorul de calciu: dacă 0, luați în considerare alte cauze ale durerii toracice; dacă 1-400, oferă 64 de feluri (sau mai mult) CCTA sau teste de stres imagistice; iar dacă este mai mare de 400, oferă angiografie coronariană invazivă. Dacă acest lucru nu este adecvat sau acceptabil din punct de vedere clinic pentru persoană și/sau revascularizarea nu este luată în considerare, oferiți imagistică funcțională neinvazivă.

Diferențele majore între recomandările ghidului pentru diagnosticul CAD la pacienții cu durere toracică stabilă au câteva diferențe notabile și sunt rezumate în [Tabelul 15.6](#).

UN NOU STANDARD PENTRU ÎNCERCĂRI PRAGMATICE DE IMAGINIE: PROMISE ȘI SCOT-HEART

Primele două studii randomizate mari pentru a compara direct modalitățile imagistice anatomice și funcționale neinvazive în stabilirea durerii toracice stabile au fost publicate la începutul anului 2015. O comparație a caracteristicilor fiecărui studiu este prezentată în [Tabelul 15.7](#), iar rezultatele generale ale studiului sunt comparate în [Fig. 15.2](#). Studiul PROMISE a repartizat aleatoriu 10.003 de pacienți simptomatici stabili care necesită evaluare pentru suspectarea CAD fie la CCTA, fie la teste funcționale de stres (ETT, teste nucleare de stres sau ecocardiografie de stres, la discreția clinicianului care îngrijește pacientul) cu o urmărire mediană de 25 de luni.⁹ Obiectivul primar compozit (deces, IM, spitalizare pentru angină instabilă sau complicație majoră a procedurii cardiovasculare) a avut loc în rate similare în grupurile CCTA și de testare funcțională (3,3% și, respectiv, 3,0%; hazard ratio ajustat, 1,04), care a fost mai mică decât ratele istorice stabilite anterior ([Fig. 15.3](#)). Mai mulți pacienți din grupul CCTA au fost supuși cateterismului cardiac în decurs de 90 de zile după randomizare (12,2% vs. 8,1%), dar frecvența cateterizării care nu prezintă CAD obstructivă (un obiectiv secundar prespecificat) a fost mai mică în grupul CCTA (27,9% vs. 52,5%).

TABLE 15.6 Selected Guideline Recommendations for the Use of Noninvasive Testing for the Diagnosis of Ischemic Heart Disease

	AHA/ACC (2012)	ESC (2013)	NICE (2010)
Patient Selection			
Risk score to calculate pretest probability	Combined Diamond Forrester - CASS	Genders et al. (2011)	Pryor et al. (1993)
Intermediate pretest probability	10-90%	15-85%	10-60%
Functional Test Selection			
Exercise treadmill test alone if pretest probability 15-65%*	Class I	Class I	Not recommended
Stress imaging if local expertise and availability	Class IIa	Class I	First line if pretest probability 30-60%
Stress imaging if pretest probability 66-85%**	Class IIa	Class I	Invasive angiography if pretest probability 60-90%
Stress imaging if nonevaluable ECG	Class I	Class I	Not specified
Anatomic (CTA) Test Selection			
"Rule out" if pretest probability 15-65%	Not specified	Class IIa	CAC scoring first line if pretest probability 10-29%; proceed to other testing depending on score
Nonconclusive functional test or contraindications	Class IIa	Class IIa	Not specified

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; CAC, coronary artery calcium; CASS, Coronary Artery Surgery Study; CTA, computed tomographic angiography; ESC, European Society of Cardiology; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

*Able to exercise with an evaluable ECG.

**ACC/AHA quantify risk as "intermediate to high."

Modified from Fordyce CB, Douglas PS. Optimal non-invasive imaging test selection for the diagnosis of ischaemic heart disease. Heart. 2016;102(7):555-564.

TABLE 15.7 SCOT-HEART and PROMISE: Trial Characteristics

	SCOT-HEART	PROMISE
Country	United Kingdom	United States and Canada
Comparators	CCTA + standard of care vs. standard of care	CCTA vs. functional stress test
Trial design	Open-label	Open-label
Recruiting centers	12	193
Length of follow-up	20 months	25 months
Sample size	4146	10,003
Primary endpoint	Certainty of diagnosis of angina due to coronary heart disease	Death, nonfatal MI, hospitalization for unstable angina, major procedural complications (anaphylaxis, stroke, major bleeding, and renal failure)
Follow-up	National Health Record systems	Mail and telephone

CCTA, Coronary computed tomographic angiography; MI, myocardial infarction.

Modified from Fordyce CB, Newby DE, Douglas PS. Diagnostic strategies for the evaluation of chest pain: clinical implications from SCOT-HEART and PROMISE. J Am Coll Cardiol. 2016;67(7):843-852.

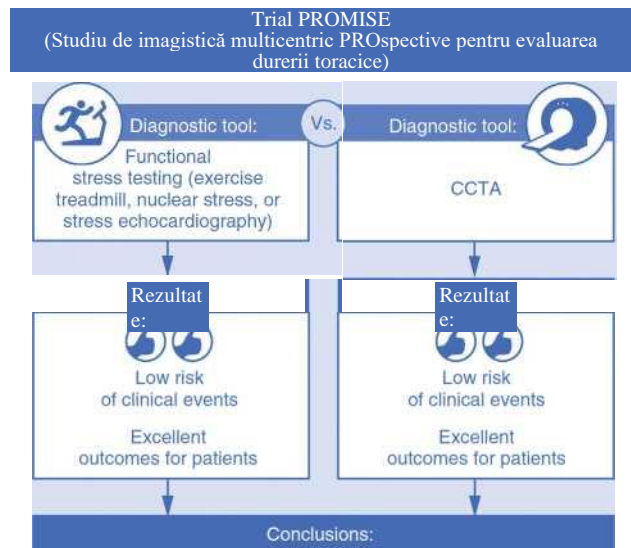
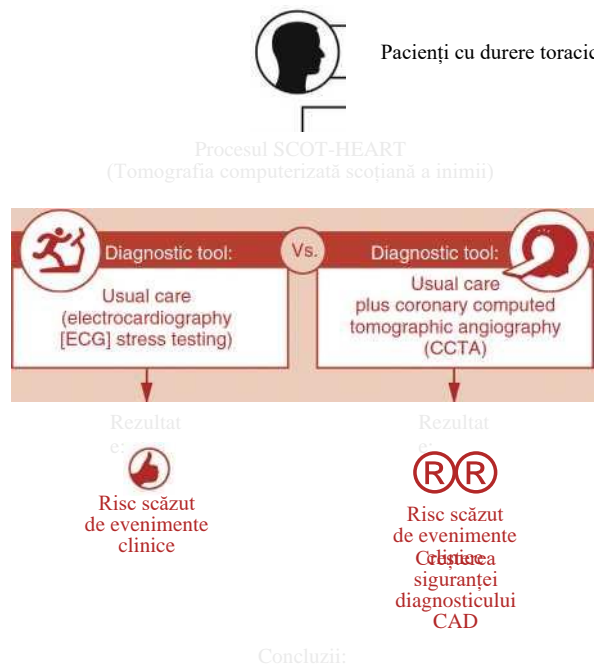
Studiul SCOT-HEART a randomizat 4146 de pacienți cu - dureri toracice stabile la CCTA în plus față de îngrijirea obișnuită (care includea, în general, teste de stres) sau numai la îngrijirea obișnuită.⁸ Obiectivul primar al studiului, certitudinea atribuirii simptomelor CAD, a arătat o creștere în grupul CCTA (risc relativ 1,79, 95% IC 1,62-1,96), la fel ca obiectivul secundar de certitudine a diagnosticului de boală coronariană (2,56, 95% IC 2,79). A existat, de asemenea, o reducere nesemnificativă a unor rezultate clinice pe termen lung, inclusiv rata de deces sau IM în grupul CCTA la 1,7 ani, deși ratele evenimentelor au fost scăzute în ambele brațe (Fig. 15.4). În timp ce studiile au fost de design diferit, ratele evenimentelor au fost comparabile și a existat o constatare consecventă că boala coronariană obstructivă a fost detectată mai frecvent folosind o strategie anatomică a CCTA. În plus, aceste rezultate de top oferă sprijin pentru luarea în considerare a unei strategii anatomice ca opțiune viabilă pentru selecția inițială a testului neinvaziv. Această noțiune este - susținută în continuare de alte studii mai mici, dar contemporane, care favorizează un rol pentru CCTA față de imagistica funcțională pentru a îmbunătăți atât acuratețea diagnosticului⁸⁰ și rezultatele pacientului.⁸¹⁻⁸² Acest lucru poate fi deosebit de

important în viitor, deoarece selecția pacienților pentru CCTA poate deveni mai puțin restricționată (adică din cauza aritmiilor sau a CAC ridicat) ca urmare a tehnologiilor și algoritmilor software mai noi.⁸³ În cele din urmă, se anticipează că o serie de analize secundare vor fi efectuate atât în PROMISE, cât și în SCOT-HEART, oferind detalii suplimentare importante, cum ar fi performanța testelor, eficiența costurilor și diferențele dintre populațiile speciale.

Implicații clinice de la PROMISE și SCOT-HEART

PROMISE și SCOT-HEART extind constatările din studiile observaționale anterioare conform cărora pacienții contemporani cu dureri toracice stabile prezintă un risc mai scăzut pentru evenimente clinice ulterioare decât se credea anterior, în ciuda unei probabilități intermediare calculate de boală obstructivă, conform sistemelor tradiționale de scor. Ei confirmă, de asemenea, constatările privind ratele ridicate de CAD neobstructivă pe angiografia invazivă în studiile observaționale anterioare, ceea ce poate vorbi despre dificultatea evaluării clinice, inclusiv despre etapa crucială de selecție a pacientului

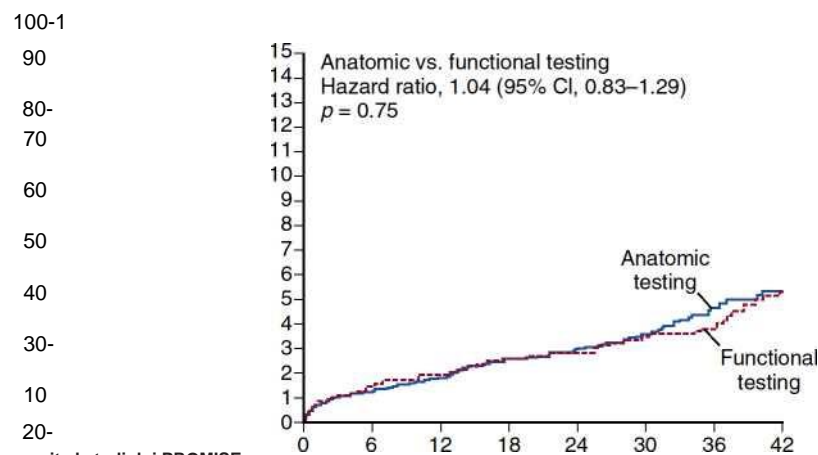
pentru testarea invazivă.¹⁶ Studiile de asemenea



Testarea de stres ECG plus CCTA în serie este o strategie

Clinicienii ar trebui să ia în considerare ambele strategii de

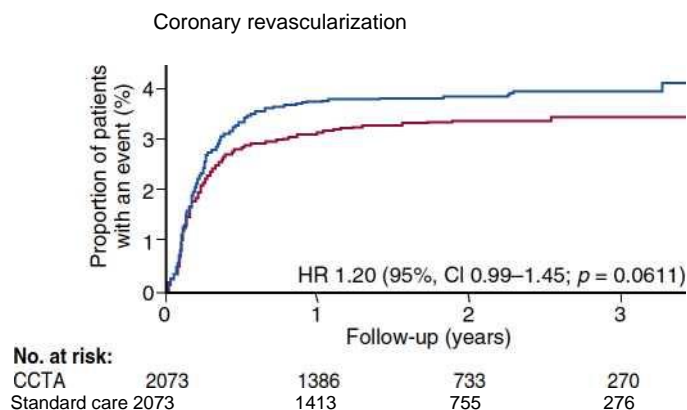
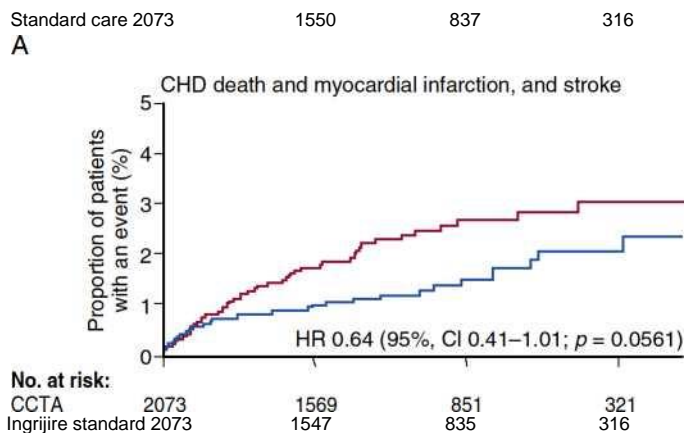
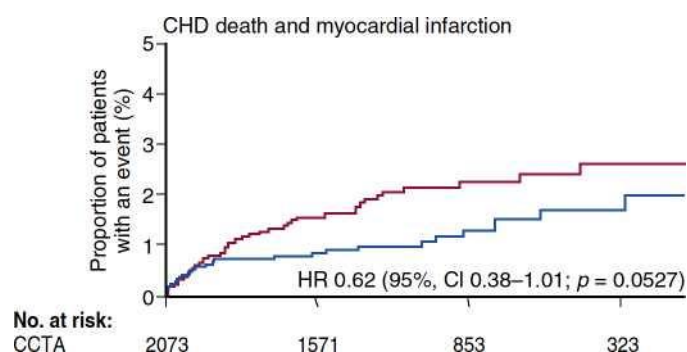
SMOCHIN. 15.2 Compararea instrumentelor de diagnostic, a principalelor rezultate și a concluziilor din studiile SCOT-HEART și PROMISE. (Modificat cu permisiunea Fordyce CB, Newby DE, Douglas PS. Strategii de diagnosticare pentru evaluarea durerii toracice: implicații clinice de la SCOT-HEART și PROMISE. J Am Coll Cardiol . 2016;843-852.)



SMOCHIN. 15.3 Obiectivul principal compozit al studiului PROMISE. Graficul arată estimările Kaplan-Meier neajustate ale obiectivului principal compozit (deces din orice cauză, infarct miocardic nefatal, spitalizare pentru angină instabilă sau complicație majoră a procedurii). Raportul de risc ajustat pentru o strategie de angiografie tomografică computerizată (CTA), în comparație cu o strategie de îngrijire obișnuită a testării funcționale,

		12	18	T 24	30	36	42
		Mont	s since	omization			
No. at risk:							
Anatomic testing 4996	4703	4362	3551	2652	1705	902	269
Functional testing 5007	4536	4115	3331	2388	1518	832	258

a fost 1,04 (IC 95%, 0,83-1,29), cu ajustare pentru vârstă, sex, echivalent de risc de boală coronariană (antecedente de diabet zaharat, boala periferică), boala arterială și testarea pre-vasculară a pacientului, sau testul prespecific al pacientului. repartizate aleatoriu grupului de testare funcțională. Insertul arată aceleași date pe o axa y mărîtă . (Reprodus cu permisiunea de la Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR și colab. Rezultatele testelor anatomice versus funcționale pentru boala coronariană. N Engl J Med . 2015;372:1291-1300.)



SMOCHIN. 15.4 Rezultatele clinice pe termen lung ale studiului SCOT-HEART. Curbele Kaplan-Meier pentru decesul bolii coronariene (CHD) și infarctul miocardic (IM) (A), decesul CHD, IM și accidentul vascular cerebral (B) și revascularizarea coronariană (C) la pacienții alocați angiografiei coronariene computer-tomografice (albastru) și îngrijiri standard (roșu). CCTA, Angiografie coronariană tomografică computerizată. (Modificat cu permisiunea de la Newby D, Wil liams M, Hunter A, et al. Angiografia CT coronariană la pacienții cu suspiciune de angină pectorală datorată bolii coronariene (SCOT-HEART): un studiu deschis, cu grupuri paralele, multicen tre . Lancet. 2015; 385:2383-2391.)

coroborează mai multe rapoarte care arată că rezultatele a până la 90% din testele neinvazive efectuate la pacienții cu durere toracică stabilă de etiologie ischemică suspectată sunt normale

2_38_56

PROMISE și SCOT-HEART demonstrează, de asemenea, că testele de stres vor continua să joace un rol important și extrem de adecvat de primă linie în evaluarea noastră a pacienților stabili, simptomatici pentru stratificarea riscului și diagnostic. Cu toate acestea, trebuie să recunoaștem că, în ciuda adaptării pe scară largă în practică, testarea la stres nu a fost supusă anterior aceleiași evaluări riguroase pentru a determina impactul unui test de diagnostic asupra efectelor clinice din aval, pe care atât testele de stres, cât și CCTA au fost supuse acum cu aceste două studii. Pentru PROMISE, a existat o comparație directă a stresului versus testarea anatomică în care CCTA nu a îmbunătățit rezultatele în comparație cu testarea funcțională. Ambele strategii au dus la rezultate acceptabile, dacă nu excelente pentru pacienți. Pentru SCOT-HEART, testele de stres și CCTA au fost efectuate secvențial și, prin urmare, au fost integrate ca parte a unei căi de îngrijire. Unii au susținut de atunci utilizarea de rutină a testelor de stres la efort și a CCTA într-o manieră în serie pentru a evalua pacienții cu dureri toracice stabile. ⁸⁵ Descoperirile acestui studiu sugerează că testarea la stres va oferi o formulare de diagnostic oarecum diferită decât utilizarea ambelor teste. În general, ratele evenimentelor au fost scăzute și, deși nu au fost abordate direct de niciunul dintre studii,

beneficiul incremental al efectuării *oricăror* teste la pacienții cu cel mai scăzut risc poate fi pus sub semnul întrebării. De exemplu, dacă CCTA este utilizat fără discernământ, SCOT-HEART ar sugera că ar trebui efectuate aproximativ 100 de CCTA pentru a preveni un IM.

În cele din urmă, totalitatea dovezilor generate de PROMISE și SCOT-HEART demonstrează că CCTA este o alternativă rezonabilă de primă alegere în evaluarea de rutină a pacienților cu dureri toracice stabile. Atunci când imagistica de stres și CCTA sunt comparate cap la cap, studiul PROMISE a demonstrat rezultate clinice similare în comparație cu îngrijirea obișnuită, dar o selecție mai bună a pacienților pentru angiografia coronariană invazivă. Comparativ cu standardul de îngrijire, SCOT-HEART a demonstrat că utilizarea ECG de efort

și CCTA în serie a clarificat diagnosticul de angină pectorală din cauza bolii coronariene și a modificat managementul pacientului (selectarea angiografiei coronariene invazive și a terapiilor preventive). Ambele studii au demonstrat că CCTA poate fi efectuată în siguranță la doze acceptabile sau scăzute de radiații (vezi mai târziu). Deși nu sunt semnificative din punct de vedere statistic, tendințele de reducere a evenimentelor clinice pot fi legate în mod plauzibil de schimbările în terapiile medicale și de revascularizare, deși sunt necesare analize suplimentare. De asemenea, trebuie amintit că, pentru pacient, întreruperea investigațiilor și tratamentelor inutile este foarte apreciată, chiar

dacă există un impact limitat asupra rezultatelor clinice.

sau semnifică boala CAD neobstructivă și că mulți dintre acești pacienți nu vor experimenta un eveniment clinic nefavorabil. ¹⁷⁻²⁰ Cu toate acestea, doar o abordare anatomică poate identifica

boala neobstructivă, care este asociată cu rate de evenimente similare cu boala obstructivă a unui singur vas.⁸⁴ Ambele studii demonstrează că atât strategiile anatomice, cât și cele funcționale au dus la puține obiective de siguranță legate de testarea fie la braț, fie la evenimente în aval, cum ar fi cateterismul cardiac și niveluri relativ scăzute de expunere la radiații. Cu toate acestea, în ciuda acestui grad ridicat de testare a siguranței ar trebui efectuate judicios,

SECHELE IMPORTANTE ÎN AVAL ALE TESTĂRIILOR NEINVAZIVE

Radiația

Ca urmare a creșterii volumelor procedurilor, a mărimii totale a dozei de radiații primite de unii pacienți ca urmare a testelor cardiace și a asocierii expunerii la radiații cu malignitatea, radiația este un subiect de mare interes.^{11, 86} Diferențele de expunere la radiații între modalitățile de imagistică ([Tabelul 15.8](#)) pot fi o considerație secundară importantă atunci când se decide alegerea testului.⁸⁷ În special, dozele de radiații pentru CCTA continuă să fie reduse, în special cu tehnologiile mai noi, inclusiv a

Scanner CT 320-Detector Row care permite expuneri control al calității pentru a minimiza în mod curent expunerea,

TABLE 15.8 Representative Values and Ranges of Effective Dose Estimates Reported for Selected Cardiac Imaging Studies

EXAMINATION	REPRESENTATIVE EFFECTIVE DOSE VALUE (mSv)	RANGE OF REPORTED DOSE VALUES (mSv)	ADMINISTERED ACTIVITY (MBq)
Chest x-ray PA and lateral	0.1	0.05-0.24	NA
CT chest	7	4-18	NA
CT abdominal	8	4-25	NA
CT pelvis	6	3-10	NA
Coronary calcium CT*	3	1-12	NA
Coronary CT angiogram	16	5-32	NA
64-Slice CCTA*			
Without tube current modulation	15	12-18	NA
With tube current modulation ²¹	9	8-18	NA
Dual-source CCTA*			
With tube current modulation	13	6-17	NA
Prospectively triggered CCTA* ²²	3	2-4	NA
Diagnostic invasive coronary angiogram	7	2-16	NA
Percutaneous coronary intervention or radiofrequency ablation	15	7-57	NA
Myocardial perfusion study			
Sestamibi (1-day) stress/rest	9	—	1100
Thallium stress/rest	41	—	185
F-18 FDG	14	—	740
Rubidium-82	5	—	1480

CT, Computed tomography; CCTA, coronary computed tomographic angiography; FDG, fluorodeoxyglucose; mSv, millisieverts; MBq, megabecquerels; NA, not applicable; PA, posteroanterior.

*Data combine prospectively triggered and retrospectively gated protocols. The Writing Group estimates the representative effective dose estimate to be approximately 1 mSv for prospectively triggered coronary calcium CT scans and 3 mSv for retrospectively gated scans.

*64-Slice multidetector-row CT and dual-source CT studies published since 2005 only; data include a survey of the literature by the Writing Group.

Modified from Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation*. 2009;119:1056-1065.

submilisievert la radiații, ⁸⁸ precum și implementarea unor algoritmi software noi, cum ar fi reconstrucția iterativă. ⁸⁹ Într-un cadru de durere toracică în departamentul de urgență, utilizarea CCTA nu a crescut expunerea la radiații și s-a dovedit că oferă o eficiență superioară pentru a „exclue” sindroamele coronariene acute, oferind în același timp o supraviețuire excelentă fără evenimente, în comparație cu îngrijirea obișnuită. ⁷⁷⁻⁷⁹ Expunerea medie cumulativă la radiații în studiul PROMISE, printre acei pacienți trimiși într-un strat intenționat de testare nucleară, a fost mai mică în grupul CCTA comparativ cu grupul cu testare funcțională (12,0 vs. 14,1 mSv). ⁹ Aceasta a inclus toate radiațiile din aval în decurs de 90 de zile, inclusiv cele asociate cu cateterismul cardiac și este deosebit de intrigant, având în vedere că o proporție mai mare de pacienți cu CCTA au primit cateterizare cardiacă. Dozele de radiații au fost chiar mai mici în brațele CCTA ale SCOT-HEART (4,1 mSv, utilizând în principal 320 de scanere CT Detector Row), precum și în studiul recent PLATFORM (5,2 mSv, folosind > 64 de scanere CT Detector Row). În mod similar, tehnologia mai nouă de scanare nucleară, software-ul de reconstrucție a imaginii și strategiile care utilizează radiotrasori cu doze mici și ultra-scăzute sunt, de asemenea, de așteptat să producă doze mai mici de radiații în viitor, ⁹⁰ inclusiv doze țintite de 9 mSv sau mai puțin la 50% dintre pacienții trimiși pentru studii SPECT sau PET MPI. ⁹¹ Eficacitatea comparativă a scannerelor mai noi și a protocoalelor de scanare pentru reducerea atât a expunere la CCTA, cât și la radiațiile nucleare este necunoscută în acest moment. Important este că atât Societatea de Tomografie Cardiovasculară Calculatoare, cât și ASNC întreprind inițiative naționale de

păstrând în același timp calitatea imaginii de diagnostic. ^{91,92}

O conștientizare tot mai mare a importanței CAD nonobstructive

Beneficiul potențial al modificării terapiei medicale și a stilului de viață pentru a reduce evenimentele clinice în rândul pacienților cu CAD neobstructiv diagnosticat recent la imagistica este un concept convingător, dar nu este încă dovedit de studiile prospective de intervenție. După cum sa discutat anterior, doar o abordare anatomică poate identifica CAD neobstructivă. ⁸⁴ O analiză din registrul CONFIRM a constatat că utilizarea inițială a statinelor a fost asociată cu o mortalitate redusă, dar numai în rândul pacienților cu BC neobstructivă identificată prin CCTA și nu în rândul celor cu artere coronare normale. ⁹³ Studii recente au descoperit rate crescute de intensificare a terapiei medicale odată ce rezultatele CCTA au arătat CAD neobstructivă, ¹²⁻¹⁴ dar nu în mod consecvent pentru testarea funcțională. ⁹⁴⁻⁹⁵ În studiul SCOT-HEART, 27% dintre participanții randomizați la CCTA au avut o schimbare în terapia farmacologică, inclusiv punerea în aplicare a terapiei asociate cu rezultate îmbunătățite, comparativ cu 5% în brațul de îngrijire obișnuită. ^{8, 85} În mod similar, în studiul PROMISE, o strategie CCTA a fost asociată cu o proporție mai mare de pacienți care inițiază terapii în urma testării comparativ cu o strategie funcțională, incluzând aspirina (11,6% față de 7,6%), statine (12,7% față de 6,2%) și p -blocante (8,2% față de 5,4%) ($p < 0,01$ pentru fiecare). ⁹⁶ Luate împreună, dovezile crescând sugerează că identificarea CAD neobstructivă pe

CCTA duce la o mai mare intensificare a terapiei, cu potențialul de a îmbunătăți rezultatele. Cu toate acestea, sunt necesare analize viitoare pentru a determina dacă această ipoteză este adevărată.

Utilizarea adecvată și rentabilitatea diferitelor modalități de imagistică

Preocupările privind utilizarea excesivă atât a testelor diagnostice neinvazive, cât și a celor invazive sunt de lungă durată, bazate pe creșterea utilizării. În plus, marea majoritate a testelor de stres neinvazive la pacienții ambulatori cu un sindrom clinic de posibilă ischemie arată că, din ce în ce mai mult, rezultatele a până la 90% dintre astfel de teste sunt normale și aproximativ 99% dintre acești pacienți nu vor experimenta un eveniment clinic nefavorabil.¹⁷⁻²⁰ În plus, în mod obișnuit, jumătate dintre pacienții trimiși pentru angiografie coronariană nu au BC obstructivă.^{15, 30, 97, 99} Utilizarea excesivă a testelor cardiace are implicații semnificative asupra sistemului de sănătate și costurilor.

Pentru a oferi îndrumări pentru testarea și procedurile cardiace și pentru a reduce atât testarea suprautilizată, cât și cea insuficientă, a fost dezvoltat Grupul operativ privind criteriile de utilizare adecvate atât pentru imagistica multimodală³⁸ și angiografia coronariană.⁵⁶ AUC stipulează că beneficiile clinice ar trebui să fie întotdeauna luate în considerare în primul rând, iar costurile ar trebui luate în considerare în raport cu aceste beneficii pentru a transmite mai bine valoarea netă. Deoarece ratele de evenimente și complicații sunt atât de scăzute, eficiența costurilor diferitelor modalități de imagistică devine o - preocupare mai relevantă. Cu toate acestea, acest lucru variază în funcție de plătitor și de site-ul serviciului, ceea ce face ca estimările adevărate să fie dificile.³⁸ Acest lucru este valabil mai ales pe măsură ce rambursarea asistenței medicale în Statele Unite ale Americii trece la modele bazate pe risc și calitate. Calitatea îngrijirii și accesul ar trebui să fie, de asemenea, primordială atunci când se ia în considerare utilizarea adecvată a diferitelor modalități de imagistică.¹⁰⁰ O descoperire recentă conform căreia ratele de comandă adecvată a testelor au variat între tipurile de furnizori (cardiologi vs. medicii de asistență medicală primară) vorbește nu numai despre complexitatea problemei, dar sugerează că intervențiile specifice furnizorului pot fi utile în atenuarea testărilor inutile în viitor.¹⁰¹ ASC pentru diferitele modalități de testare pentru anumite populații de pacienți a fost discutată anterior (a se vedea „Recomandările ghidului pentru alegerea unui test funcțional/anatomic cu CCTA”).

AUC pare să fi avut un impact modest asupra cel puțin unor modele de practică. O revizuire sistematică recentă care a implicat 103.567 de teste din 2000 până în 2012 a constatat că ratele raportate de utilizare adecvată în imagistică arată îmbunătățiri pentru ecocardiografia transtoracică și angiografia tomografică computerizată, dar nu pentru MPO de stres sau ecocardiografia de stres sau transesofagiană.¹⁰² În mod similar, în ciuda faptului că studiile MPI inadecvate au avut mai puține șanse să dea rezultate anormale sau să demonstreze ischemia miocardică, o a doua revizuire sistematică cu peste 23.443 de pacienți a constatat că ratele MPI inadecvate nu au scăzut în timp.¹⁰³ În cele din urmă, o revizuire sistematică a studiilor care evaluează inițiativele de îmbunătățire a calității menite să reducă imagistica cardiacă inadecvată a constatat că intervențiile care utilizează auditul și feedback-ul medicului sunt asociate cu rate mai scăzute de testare cardiacă inadecvată.¹⁰⁴

Pe măsură ce diferențele dintre costurile diferitelor modalități s-au redus, majoritatea analizelor contemporane au sugerat că

CCTA este comparabilă cu testarea funcțională din punct de vedere al cost-eficienței. Un studiu recent care a folosit atât date din SUA, cât și din Europa a constatat că CCTA este la fel de rentabilă ca MPI și CMR.¹⁰⁵ Analizele finale ale costurilor PROMISE au arătat costuri reale similare (vs. rambursare) în brațele anatomice și funcționale.¹⁰⁶ În plus, în comparație cu - testarea funcțională numai, o analiză a deciziei a constatat că o strategie de diagnosticare în două etape a CCTA urmată de SPECT pentru leziunile intermediare este probabil să fie mai puțin costisitoare și mai eficientă decât testarea funcțională singură pentru diagnosticul pacienților simptomatici cu risc scăzut de sindrom coronarian acut.¹⁰⁷ În schimb, beneficiarii Medicare care au fost supuși CCTA într-un cadru nonacut au fost mai susceptibili de a fi supuși procedurilor cardiace invazive ulterioare și au cheltuieli mai mari legate de CAD decât pacienții care au fost supuși testelor de stres.¹⁰⁸ Cu toate acestea, generalizarea acestui studiu poate fi limitată, deoarece s-a bazat pe date administrative, a inclus doar beneficiarii tradiționali de Medicare cu taxă pentru serviciu și nu a avut informații despre performanța diagnostică a diferitelor teste neinvazive sau oportunitatea procedurilor invazive ale cardiacei efectuate. Un posibil rol pentru utilizarea unor abordări genomice mai noi, cum ar fi scorul de expresie a genei Corus CAD în selectarea pacienților pentru testare, este încă necunoscut; o astfel de strategie poate fi mai eficientă din punct de vedere al costurilor, precum și mai eficientă.^{109, 110} Luate împreună, dovezile până în prezent sugerează că eficiența costurilor în sine nu favorizează niciun test imagistic în detrimentul altuia pentru practica de rutină.

CONSIDERAȚII DE TESTARE DE DIAGNOSTIC NEINVAZIV PENTRU POPULAȚII SPECIALE

Sex

Până de curând, a existat o lipsă de dovezi care să susțină - strategiile specifice de testare diagnostică neinvazivă în subgrupuri importante, cum ar fi cele clasificate după sex, rasă și vârstă. Este clar că prevalența bolii coronariene este o funcție de sex, la fel ca și prevalența anginei.¹¹¹ Experții susțin de mult timp că testele imagistice de diagnosticare nu sunt în general optimizate pentru femeile și, prin urmare, sunt mai puțin precise pentru femei.⁶⁸⁻⁷⁰ Motivele pentru aceasta sunt multifactoriale, dar se crede că femeile prezintă simptome mai atipice și la o vârstă mai înaintată.¹¹² Mai mult, acuratețea diagnosticului testării pe bandă de alergare este mai mică la femei, cu sensibilități și specificități cumulate de 61% și, respectiv, 70%, comparativ cu valorile corespunzătoare de 68% și 77% la bărbați.¹¹³ Scăderea specificității depresiei segmentului ST la femei se crede că se datorează parțial capacității de efort mai slabe, efectului estrogenului asemănător digoxinei, tensiunii ECG mai scăzute și unei prevalențe crescute a modificărilor ST-T inițiale.¹¹³ S-au observat diferențe în acuratețea diagnosticului folosind diferite modalități de imagistică, de asemenea, între bărbați și femei, dar acestea s-au bazat pe studii relativ mici și slabe, niciunul dintre care nu a studiat CCTA.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Din fericire, peste 50% dintre pacienții înscriși în studiul PROMISE erau femei,⁹ în timp ce 44% dintre pacienții din studiul SCOT-HEART erau femei,⁸ deci datele din studiile clinice contemporane se aplică foarte mult ambelor sexe și putem anticipa câteva analize secundare importante pentru a ajuta la rafinarea strategiei optime de testare pentru fiecare sex.

Rasă

Performanțele relative ale testării diagnostice la minoritățile rasiale nu sunt bine înțelese, dar există probabil disparități în furnizarea de îngrijiri. Un studiu al beneficiarilor Medicare a constatat că, în comparație cu pacienții care nu au fost testați,

pacienții care au primit teste neinvazive au fost mai tineri, mai puțin probabil să fie femei sau negri, dar mai probabil să trăiască în zonele urbane cu venituri mari, cu studii superioare.¹¹⁷ O analiză recentă nu a găsit nicio dovadă a unei probabilități mai scăzute ca pacienții de culoare neagră să primească un test de stres cardiac, dar au existat unele dovezi de disparitate între pacienții hispanici și alte grupuri.²

Vârsta

Înaintarea în vârstă și comorbiditățile asociate au potențialul de a afecta atât caracteristicile funcționale, cât și cele anatomice ale testelor. Pacienții mai în vârstă pot întâmpina mai multe - provocări cu testarea pe banda de alergare, inclusiv scăderea toleranței la efort, incidența mai mare a comorbidităților și problemele de mobilitate. O meta-analiză recentă a 17 studii efectuate pe 13.304 pacienți cu vârsta de 65 de ani sau mai mult supuși fie MPI, ecocardiografie de stres, fie testări pe bandă de alergare a evidențiat stratificarea eficientă a riscului prin cele două tehnici imagistice, dar nu numai prin testarea pe banda de alergare la efort.¹¹⁸ Un studiu separat a constatat că ecocardiografia de stres cu dobutamina a fost predictivă a evenimentelor cardiace la toate grupele de vârstă și a decesului la pacienții cu vârsta de 60 de ani sau peste.¹¹⁹ Cu toate acestea, printre pacienții cu vârsta sub 60 de ani, anomaliile ecocardiografice induse de stres nu au fost asociate în mod independent cu mortalitatea. În plus, în timp ce creșterea vârstei este, de asemenea, asociată cu o povară mai mare de calciu în arterele coronare (CAC),⁶⁶ În comparație cu pacienții mai tineri, capacitatea CAC de a oferi stratificarea riscului pe termen lung poate fi mai mică, în principal datorită unei rate crescute a mortalității de toate cauzele la pacienții cu scoruri CAC mai mici la grupa de vârstă mai înaintată.⁹⁷ Cu toate acestea, un scor CAC de 0 conferă o perioadă de garanție de 15 ani împotriva mortalității la indivizi cu risc scăzut până la mediu care nu este afectat de vârstă.¹²⁰ În plus, vârsta poate influența prezentarea potențialelor simptome ischemice cu diferite comorbidități, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă, contribuind la simptome.

CONCEPTE EMERGENȚE: dincolo de ALEGEREA SILUT A O STRATEGIE FUNCȚIONALĂ SAU ANATOMICĂ

Prezența ischemiei fără stenoză semnificativă și fără ischemie în prezența stenozei semnificative

Dovezile crescând demonstrează că asocierea dintre stenoza coronariană și ischemie este variabilă, deoarece pacienții nu pot avea ischemie în prezența stenozei semnificative (NIPSS) și prezența ischemiei fără stenoză severă (PINNS).²¹ Substudiul nuclear al studiului COURAGE a constatat că 40% dintre pacienții care aveau leziuni stenotice cu peste 70% stenoză nu au avut nicio ischemie miocardică, fie doar un grad ușor de ischemie miocardică.¹²¹ Chiar și printre leziunile severe cu stenoză de 71% până la 90% prin evaluare vizuală în studiul FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation), 20% s-au dovedit a nu fi semnificative funcțional, cu o rezervă fracțională de flux (FFR) mai mare de 0,8.⁹⁸ În schimb, 35% dintre leziunile cu stenoză de 50% până la 70% din studiul FAME au demonstrat un FFR mai mic de 0,8.⁹⁸ Alte studii au descoperit că caracteristicile plăcii găsite pe CCTA (adică remodelarea pozitivă sau placa cu atenuare scăzută) au prezis mai bine ischemia în comparație cu severitatea stenozei doar prin evaluarea vizuală.⁹⁹⁻¹²²⁻¹²³ Acest lucru a

condus la adăugarea conceptelor de NIPSS și PINSS, care se extinde de la formulările convenționale de stenoză semnificativă plus ischemie și nicio stenoză fără ischemie. Parțial, aceste incongruențe aparente pot fi explicate prin ateroscleroza neobstructivă care duce la disfuncția endotelială prin inflamație locală și stres oxidativ, ceea ce duce la o scădere a biodisponibilității oxidului nitric și inhibarea vasodilației.²¹ Indiferent de mecanism, recunoașterea unei deconectări nu rareori între semnificația anatomică și cea funcțională este o considerație importantă în selecția testelor și interpretarea datelor imagistice neinvazive.

Imagistica neinvazivă care integrează strategiile funcționale și anatomice

Ca rezultat al acestor concepte de îmbinare, modalitățile imagistice care combină atât strategiile anatomice, cât și cele funcționale sunt extrem de atractive. Tomografia computerizată cu rezervă fracționară a fluxului (FFR CT) este un mijloc neinvaziv de estimare a ischemiei coronare folosind principiile dinamicii fluidelor pentru a crea modelări matematice tridimensionale ale fluxului coronarian, presiunii și rezistenței în diferite condiții hemodinamice. Este destinat să furnizeze informații similare cu FFR invaziv efectuat prin angiografia coronariană tradițională, care este considerată standardul de aur pentru măsurarea severității ischemiei. Analiza este efectuată central după încărcarea securizată a datelor de pe site pe HeartFlow, așa cum s-a descris anterior.¹²⁴⁻¹²⁶ Simularea pe scurt a fluxului sanguin coronarian tridimensional (în condiții de modelare a adenozei intravenoase) este realizată folosind un software proprietar, cu analiză cantitativă a calității imaginii, segmentare a imaginii și modelare fiziologică folosind dinamica fluidelor computaționale. Datele sunt apoi furnizate la locul clinic constând din cea mai mică valoare numerică FFR CT din fiecare distribuție coronară și reprezentări la scară de culoare ale arborelui coronar care arată valorile FFR CT în toate vasele cu diametru mai mare de 1,8 mm. O recenzie concisă a lui Min et al. include o descriere detaliată a dinamicii fluidelor computaționale aplicate utilizate pentru a calcula FFR „cu trei vase” din imaginile CCTA coronariene dobândite în mod convențional, fără a fi nevoie de imagistică suplimentară sau vasodilatatoare (Fig. 15.5).¹²⁷ Utilizarea FFR pentru a ghida revascularizarea în studiile randomizate (vs. numai revascularizarea ghidată anatomic) a dus la o supraviețuire îmbunătățită fără evenimente^{128, 129} și costuri reduse.¹³⁰ Performanța diagnostică a adăugării CT FFR la CCTA anatomică a fost validată în trei studii prospective multicentrice care evaluează performanța CT FFR față de standardul de referință al FFR invaziv pentru identificarea ischemiei specifice leziunii.^{122,124,131}

Pentru a determina impactul „lumea reală” al integrării FFR CT în practică, a fost efectuat studiul Prospective Longitudinal Trial of FFR CT: Outcome and Resource Impacts (PLATFORM). În acest studiu pe 584 de pacienți, rata angiografiei coronariene care nu a evidențiat o stenoză mai mare sau egală cu 50% într-un vas mai mare de 2 mm prin angiografia coronariană cantitativă la 90 de zile a fost de 12% în brațul ghidat FFR CT, față de 73% cu îngrijirea obișnuită ($p < 0,0001$, în rândul pacienților cărora li s-a efectuat acest test înainte de planificare).¹³² Într-adevăr, 61% dintre pacienți au avut angiografia coronariană invazivă programată anulată ca urmare a brațului ghidat FFR CT. Obiectivele secundare ale evenimentelor cardiace adverse majore au apărut la numai doi pacienți, iar expunerea medie cumulativă la radiații a fost similară în brațul invaziv planificat ghidat de FFR CT (9,9 + 8,7

mSv) față de brațul de îngrijire obișnuită ($9,4 \pm 4,9$ mSv; $p = 0,20$). Într-un substudiu prespecificat, FFR CT a fost asociat cu o utilizare mai mică a resurselor și cu costuri mai mici în decurs de 90 de zile

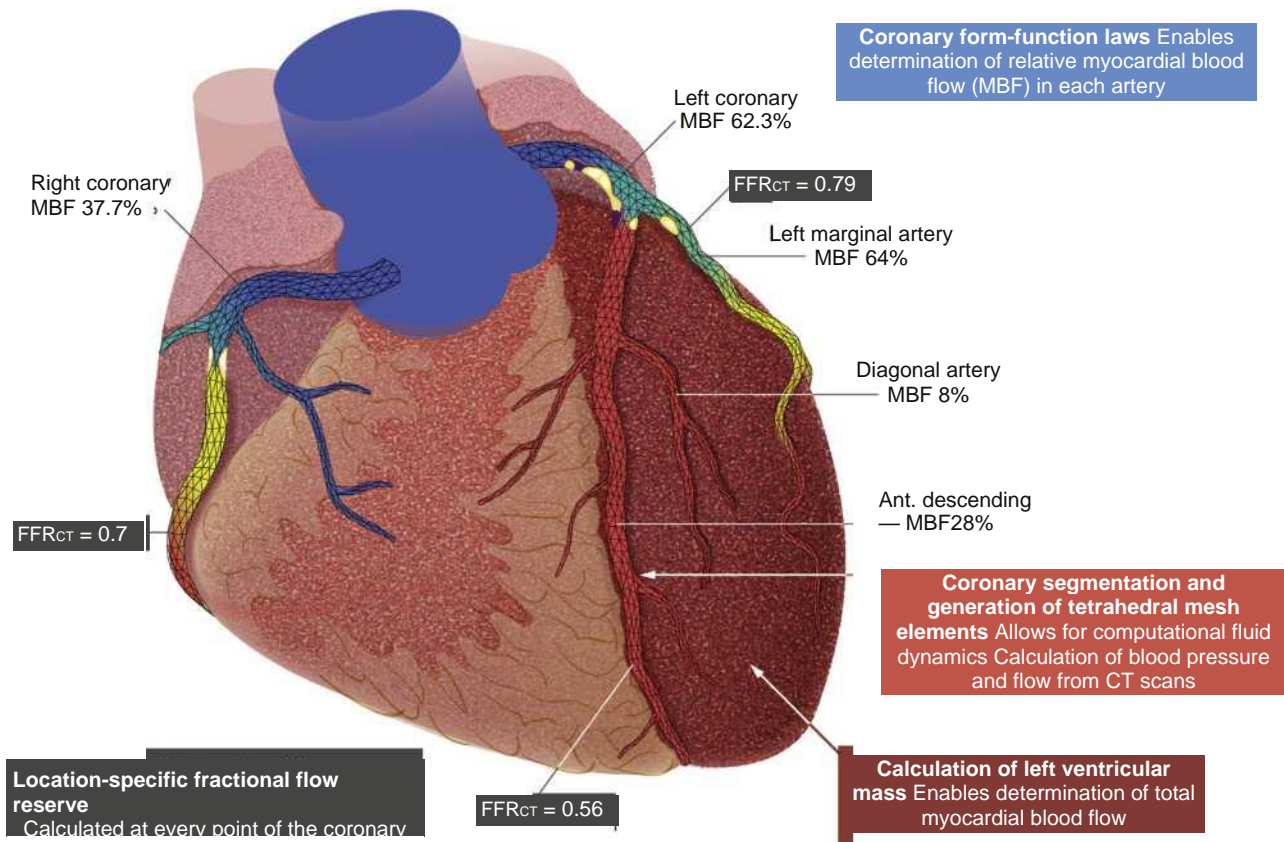


FIG. 15.5 Important components for calculation of fractional flow reserve from fractional flow reserve computed tomography (FFR CT). This figure demonstrates several of the important components of FFR CT. Patient-specific geometry from computed tomography allows for accurate segmentation of coronary artery geometry. Each of these coronary artery segments undergoes mesh segmentation, and the governing equations of fluid dynamics are solved for each of these meshes to calculate FFR CT within the entire vascular bed. Coupling arterial form with myocardial mass enables calculation of relative myocardial blood flow. MBF, Myocardial blood flow. (Reproduced with permission from Min JK, Taylor CA, Achenbach S, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography: clinical data and scientific principles. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:1209-1222.)

decât evaluarea cu angiografie coronariană invazivă, precum și fiind asociată cu o îmbunătățire mai mare a calității vieții decât evaluarea cu teste neinvazive obișnuite.¹³³

Strategii imagistice pentru a îmbunătăți randamentul CAD obstructiv pe angiografia coronariană ulterioară

Foarte important, PLATFORM se bazează pe descoperirea SCOT-HEART privind certitudinea diagnostică crescută cu CCTA, constatând că CT FFR a dus la anularea angiografiei coronariene invazive planificate la 61% dintre pacienți, fără consecințe adverse și a dus la o rată dramatic mai mare de găsire a CAD obstructivă pe angiografia coronariană. Pentru a pune acest lucru în perspectivă, randamentul CAD obstructiv (> 50% stenoză) la cateterismul cardiac electiv a fost mai mare în brațul FFR CT al PLATFORM (76%), în comparație cu brațul CCTA din PROMISE (72%) sau brațele de îngrijire obișnuită din PLATFORM (43%) sau PROMISE (48%), de asemenea, analize observaționale din registrele mari anterioare (3-2%) (3 - 2 %) Fig. 15.6).^{9, 15, 32, 132, 134} Acest lucru sugerează că FFR CT poate fi o strategie de diagnosticare semnificativă pentru a ghida îngrijirea, a îmbunătăți eficiența și a reduce costurile la cei cu cateterism invaziv planificat, cu implicații practice și clinice

substanțiale. Studiile în desfășurare care compară performanța diagnostică a FFR CT față de metodele imagistice de stres vor informa în continuare utilizarea cea mai adecvată a acestora în practica clinică.¹²⁷

În timp ce FFR CT pare a fi cea mai promițătoare modalitate care combină imagistica funcțională și anatomică, alte strategii sunt în curs de dezvoltare. Alte modificări ale tehnologiei CT, inclusiv perfuzia CT, prezintă un interes deosebit. Deși dovezile prospective care susțin această modalitate sunt limitate până în prezent, poate fi, de asemenea, o strategie viitoare promițătoare de a combina imagistica anatomică și funcțională la pacienții cu durere toracică stabilă.¹³⁵ Imagistica hibridă SPECT/CCTA are ca rezultat o specificitate îmbunătățită și o valoare predictivă pozitivă pentru a detecta leziuni coronariene semnificative hemodinamice la pacienții cu dureri toracice.¹³⁶ Cu toate acestea, există o anumită îngrijorare că dozele de radiații pot fi prohibitive. Alte modalități de imagistică hibridă rămân un domeniu de interes și cercetare din ce în ce mai mare.¹³⁷ În cele din urmă, deși datele pentru detectarea ischemiei prin perfuzie CMR sunt excelente (a se vedea mai devreme), datele nu sunt suficiente pentru a susține CMR clinică pentru identificarea anatomică de rutină a CAD.¹³⁸ Cu toate acestea, poate exista un rol pentru CMR în evaluarea anomaliilor coronariene

Morfologia plăcii și sarcina

După cum sa discutat în secțiunea anterioară, un concept în curs de dezvoltare este noțiunea că relația dintre stenoză și hemia isc și, potențial, cea a sarcinii simptomelor, este variabilă (PINNS și NIPPS).²¹ Într-o analiză secundară recentă din Determinarea rezervei fracționale de flux prin anatomie

congenitale și a anevrismelor coronariene.

ORIZONTURI DE VIITOR PENTRU IMAGINARE NEINVAZIVĂ ȘI CAD

Studiu de angiografie computerizată tomografică (DEFACTO); atât volumul plăcii, cât și caracteristicile plăcii (remodificare pozitivă, placă cu atenuare scăzută și calcificare pete) prin CCTA au îmbunătățit identificarea leziunilor coronariene care provoacă ischemie.⁹⁹ Remodelarea pozitivă a fost asociată cu toate leziunile cauzatoare de ischemie, indiferent de gradul de stenoză, în timp ce volumul plăcii și placa cu atenuare scăzută au fost asociate doar cu leziunile cauzatoare de ischemie cu îngustare mai mare sau egală cu 50%. Aceasta urmează altor studii care au constatat că caracteristicile plăcii au prezis mai bine ischemia comparativ cu severitatea stenozei doar prin evaluarea vizuală.¹²²⁻¹²³ Deși nu au fost testate, aceste caracteristici specifice leziunii ar putea ajuta la ghidarea terapiei. Astfel de studii recente se adaugă la înțelegerea noastră a valorii prognostice atât a distribuției, cât și a gradului plăcii, așa cum au fost evaluate prin CCTA (adică, numărul de vase bolnave, inclusiv dacă obstruative sau neobstruative), care este acum bine stabilit.¹³⁹⁻¹⁴¹ Analiza cantitativă a încărcăturii plăcii prezice evenimente viitoare în rândul pacienților cu CAD stabilă și poate îmbunătăți stratificarea riscului la pacienții supuși CCTA.¹⁴² Alte abordări noi obțin informații prognostice incrementale prin utilizarea combinată a sarcinii plăcii și a biomarkerilor.¹⁴³

Biomarkeri pe bază de sânge și scoruri genetice

Doar câțiva biomarkeri extrași din sângele periferic au fost validați pentru diagnosticarea CAD obstructivă în cadrul non-acut la pacienții fără CAD cunoscut. Unii biomarkeri, cum ar fi proteina C-reactivă cu sensibilitate ridicată, au fost asociați cu riscul de evenimente cardiovasculare viitoare.^{144,145} În mod similar, nivelurile troponinei T și I au valoare prognostică incrementală atât la pacienții cu BC stabil, cât și la subiecții aparent sănătoși din populația generală.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ În timp ce biomarkerii nu au în prezent un rol stabilit în evaluarea simptomelor care sugerează CAD la pacienții stabili, mai multe strategii potențiale sunt în dezvoltare și ar putea ajuta medicii cu selecția testelor, de exemplu, troponina de înaltă sensibilitate (hs-troponina). O analiză secundară a studiului pentru excluderea infarctului miocardic/ischemiei utilizând tomografia asistată de

computer II (ROMICAT II) a constatat că hs-troponina I la momentul prezentării la departamentul de urgență, urmată de CCTA avansată precoce, a îmbunătățit stratificarea riscului și acuratețea diagnosticului pentru sindroamele coronariene acute, comparativ cu troponina convențională și evaluarea CCTA tradițională. În schimb, studiul Better Evaluation of Acute Chest Pain with Computed Tomography Angiography (BEACON) a evaluat dacă o strategie de diagnosticare completată cu CCTA precoce a îmbunătățit eficacitatea clinică în comparație cu standardul contemporan de îngrijire care includea troponina de înaltă sensibilitate la pacienții care se prezentau la departamentul de urgență cu durere toracică.¹⁴⁹ CCTA nu a identificat mai mulți pacienți cu CAD semnificativă care necesită revascularizare coronariană, nu a scutit șederea în spital sau nu a permis externarea mai directă din departamentul de urgență. Mai mult, într-o populație mai stabilă de CAD, o analiză din studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI 2D), hs-troponina T a prezis evenimente cardiovasculare adverse, dar nu pare să identifice un subgrup de pacienți care au beneficiat de repartizarea aleatorie pentru revascularizarea coronariană promptă.¹⁵⁰ Deși nu a fost evaluat în mod specific, acest lucru sugerează că acest biomarker nu ar fi aditiv la informațiile găsite în testarea neinvazivă.

În timp ce un număr de markeri genetici, genomici și metabolici au fost asociați cu prezența CAD și/sau evenimente viitoare, puțini au fost dezvoltați pentru a fi utilizați ca test de diagnostic la pacienții simptomatici.¹⁵¹ Cu toate acestea, scorul de expresie a genei CardioDx a îmbunătățit modest predicția CAD obstructivă folosind un algoritm specific sexului și vârstei derivat din 23 de transcrieri de gene, în comparație cu metoda tradițională Diamond și Forrester în rândul pacienților cărora li s-a administrat angiografie coronariană¹⁵² și s-a constatat ulterior că depășește factorii clinici și imagistica de stres nuclear la pacienții simptomatici trimiși pentru imagistica neinvazivă.¹¹⁰ Este, de asemenea, asociat cu încărcarea plăcii și stenoza prin CCTA.¹⁵³ Studiile privind rezultatele viitoare vor fi necesare pentru a determina dacă acest scor incremental prezice rezultate adverse, precum și CAD obstructivă într-o populație simptomatică.

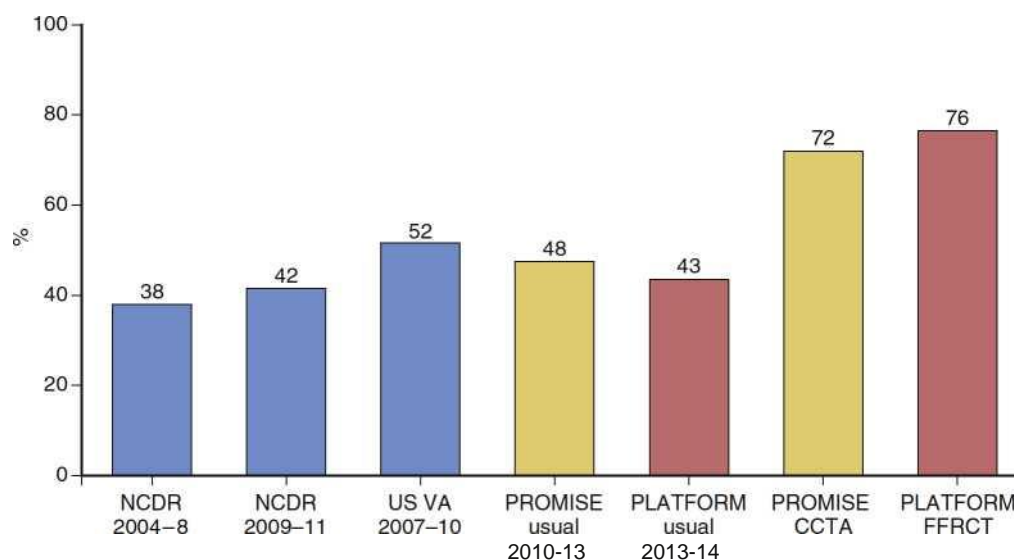


FIG. 15.6 Proportion of patients with obstructive coronary artery disease found on elective cardiac catheterization following noninvasive testing for suspected cardiac chest pain across multiple studies.^{15,32,132,134,155} Obstructive coronary disease was defined as having at least one stenosis of greater than 50% of an epicardial coronary artery measuring at least 2 mm in diameter. Dates represent the timeframe during which patient data were accrued. CCTA, Coronary computed tomographic angiography; FFRCT, fractional flow reserve computed tomography; NCDR, National Cardiovascular Data Registry; PLATFORM, Prospective Longitudinal Trial of FFR CT: Outcome and Resource Impacts; PROMISE, Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain trial; US VA, United States Veterans Affairs. (Modified with permission from Fordyce CB, Newby DE, Douglas PS. Diagnostic strategies for the evaluation of chest pain: clinical implications from SCOT-HEART and PROMISE. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):843-852.)

Studii viitoare care implică imagistică neinvazivă și rezultate clinice ca obiective

Studiul International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) (NCT01471522) va determina dacă o inițială invazivă

Pacienți cu boală cardiacă ischemică stabilă (SIHD) și ischemie moderată sau severă
Trimiteti pacienții cu eGFR <30 sau dializați către studiul ISCHEMIA-CKD

Angiografia CT coronariană oarbă* pentru a exclude pacienții cu boală principală stângă semnificativă și fără boală coronariană obstructivă
*la pacienții cu rata de filtrare glomerulară estimată > 60 ml/min

Randomizați pacienții în abordări ale studiului ISCHEMIA

@o@@ CONSERVATOR	•O@@+ INVAZIVĂ
Terapia medicală optimă (OMT) cu cateterism cardiac (Cath) rezervată pentru eșecul OMT	OMT + Cath + Revascularizare optimă

1

După o urmărire medie de 3 ani, comparați ratele de deces cardiovascular și infarct miocardic. Comparați, de asemenea, calitatea vieții (obiectiv secundar) (Pe baza nivelului actual de dovezi, se poate face un caz justificabil pentru oricare abordare inițială)

SMOCHIN. 15.7 Proiectarea studiului ISCHEMIA. Pacienții sunt excluși cu o rată estimată de filtrare glomerulară mai mică de 60 ml/min sau dacă angiografia coronariană computer-tomografică arată o boală principală stângă semnificativă (> 50% stenoză) sau nicio boală obstructivă. Cath, Cateterizare; CCTA, angiografie coronariană tomografică computerizată; CKD, boală cronică de rinichi; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; OMT, terapie medicală optimă; SIHD, boala cardiacă ischemică stabilă. (Modificat cu permisiunea de la Stone GW, Hochman JS, Williams DO, et al. Terapia medicală cu versus fără revascularizare la pacienții stabili cu ischemie moderată și severă: cazul pentru echilibrul comunitar. J Am Coll Cardiol. 2016;67:81-99.)

strategia de cateterizare și revascularizare cardiacă (cu PCI) va reduce punctul final de terapie primară și combinația optimă de CAB (PCI) a morții cardiovasculare sau a IM nonfatal în boala cardiacă ischemică stabilă

(SIHD) pacienți cu ischemie moderată sau severă în comparație cu o strategie conservatoare inițială de TOM în monoterapie și cateterism cardiac dacă OMT eșuează. Proiectul de încercare este prezentat în Fig. 15.7. Studiul implică peste 30 de țări și 300 de site-uri, cu o înscriere estimată de 8000 de pacienți și o urmărire de 3 ani. Pacienții vor avea fie simptome absente, fie controlate medical. CCTA orb va fi efectuată înainte de randomizare la participanții cu funcție renală normală pentru a exclude cei cu boală principală stângă semnificativă sau fără CAD obstructivă. Având în vedere că înscrierea se așteaptă să se încheie în 2017, se așteaptă ca ISCHEMIA să abordeze următoarele limitări ale studiilor anterioare: ²²

- înscrierea pacienților înainte de cateterizare, astfel încât - pacienții cu risc crescut din punct de vedere anatomic să nu fie excluși
 - înscrierea unui grup cu risc mai mare cu ischemie cel puțin moderată
 - minimizarea crossover-urilor
 - folosind stenturile contemporane cu eluare de medicamente și luarea deciziilor ghidate fiziologic (FFR) pentru a obține o revascularizare ischemică completă (mai degrabă decât anatomică)
 - având o putere adecvată pentru a demonstra dacă - revascularizarea de rutină reduce decesul cardiovascular sau IM nefatal la pacienții cu SIHD și cel puțin ischemie moderată
- În timp ce ISCHEMIA utilizează informații de testare neinvazive pentru a selecta o populație de pacienți cu caracteristici imagistice funcționale cu risc ridicat, dar ale căror simptome sunt altfel bine controlate (sau asimptomatice), alte studii mai mici care includ pacienți cu dureri toracice stabile sunt în curs de desfășurare. Ei compară în principal eficacitatea diferitelor strategii imagistice, dar cu scopul comun-cheie (cum ar fi PROMISE și SCOT-HEART) de a evalua rezultatele clinice și nu numai performanța testelor (Tabelul 15.9).

TABLE 15.9 Ongoing Selected Prospective Noninvasive Imaging Outcomes Studies for the Evaluation of Stable Chest Pain Patients

TRIAL	N	COUNTRY	STUDY POPULATION	RANDOMIZATION ARMS	PRIMARY OUTCOME STUDY ENDPOINT(S)	COMPLETION
Gurunathan et al. (NCT02346565)	450	United Kingdom	Female; > 30 years; no known CAD	Exercise stress testing vs. stress echo	CV death or nonfatal MI (at 2 years)	June 2018
CRESCENT2 (NCT02291484)	250	Netherlands	>18 years; >10% pretest probability of CAD	Comprehensive cardiac CT (CAC, CCTA, CT perfusion) vs. standard care	Rate of negative invasive angiograms (at 6 months)	December 2015
DISCHARGE (NCT02400229)	3546	Europe	>30 years; 10-60% pretest probability of CAD referred for angiography	CCTA vs. coronary angiography	CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke (at 1 year)	September 2019
MR-INFORM ¹⁵⁹ (NCT01236807)	918	United Kingdom	>18 years; > two cardiac risk factors or positive exercise treadmill test	MR perfusion vs. coronary angiography with FFR	All-cause death, MI and repeat revascularization (at 1 year)	June 2016

CAC, Coronary artery calcium; CAD, coronary artery disease; CCTA, coronary computed tomographic angiography; CT, computed tomography; CV, cardiovascular; FFR, fractional flow reserve; MI, myocardial infarction; MR, magnetic resonance.

*<http://ClinicalTrials.gov>. Included only open trials evaluating patients with stable chest pain with a clinical outcome as the primary endpoint. Excluded trials with unknown status or ACS, including those studies requiring a positive cardiac biomarker for study inclusion, and those including admitted patients or those in the emergency department. Search terms were chest pain AND stress test, imaging, CT, nuclear, echo, or cardiac magnetic resonance imaging. CRESCENT2, Comprehensive Cardiac CT Versus Exercise Testing in Suspected Coronary Artery Disease (2); DISCHARGE, Diagnostic Imaging Strategies for Patients with Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease; MR-INFORM, MR Perfusion Imaging to Guide Management of Patients with Stable Coronary Artery Disease

O ABORDARE PROPUȘĂ PENTRU SELECTAREA TESTULUI OPTIM NEINVAZIV PENTRU DIAGNOSTICUL CAD

CLINICAL EVALUATION

Abordarea selecției testelor neinvazive pentru diagnosticul - suspectului de CAD la pacienții cu durere toracică stabilă trebuie să țină cont de obiectivele testării în tandem cu caracteristicile pacientului și ale testului, costul, precum și disponibilitatea locală și expertiza. De exemplu, accesul la CMR este mai mare în unele părți ale Europei¹⁵⁴ comparativ cu restul lumii, inclusiv cu Statele Unite. Cu toate acestea, pe măsură ce apar date din studiile clinice pragmatice, ar trebui luate în considerare și alte caracteristici importante. Acestea includ imagistica altor - anomalii posibile sau cauze ale durerii toracice care ar putea fi surprinse cu o anumită modalitate de imagistică, precum și expunerea la radiații. Studiile PROMISE și SCOT-HEART

demonstrează că o strategie anatomică inițială cu CCTA ar putea fi considerată o alternativă rezonabilă la testarea funcțională. În timp ce FFR CT rămâne promițător, studiile randomizate suplimentare sunt garantate pentru a poziționa corect această nouă tehnologie în practică.¹²⁷ Această abordare contemporană propusă, care integrează cele mai recente date din studiile clinice, este prezentată în Fig. 15.8.

După ce se decide dacă pacientul este un potențial candidat la revascularizare, următorul pas este să se evalueze dacă pacientul prezintă un risc foarte mare sau scăzut de CAD, ceea ce ar putea direcționa îngrijirea către o așteptare atentă sau direcționează către strategiile de cateterizare. Clinicianul ar trebui apoi să ia în considerare atât strategiile de testare anatomică, cât și cele funcționale simultan. Primul pas este excluderea testelor care nu sunt potrivite pentru un anumit pacient, punând o serie de întrebări simple relevante pentru fiecare strategie.

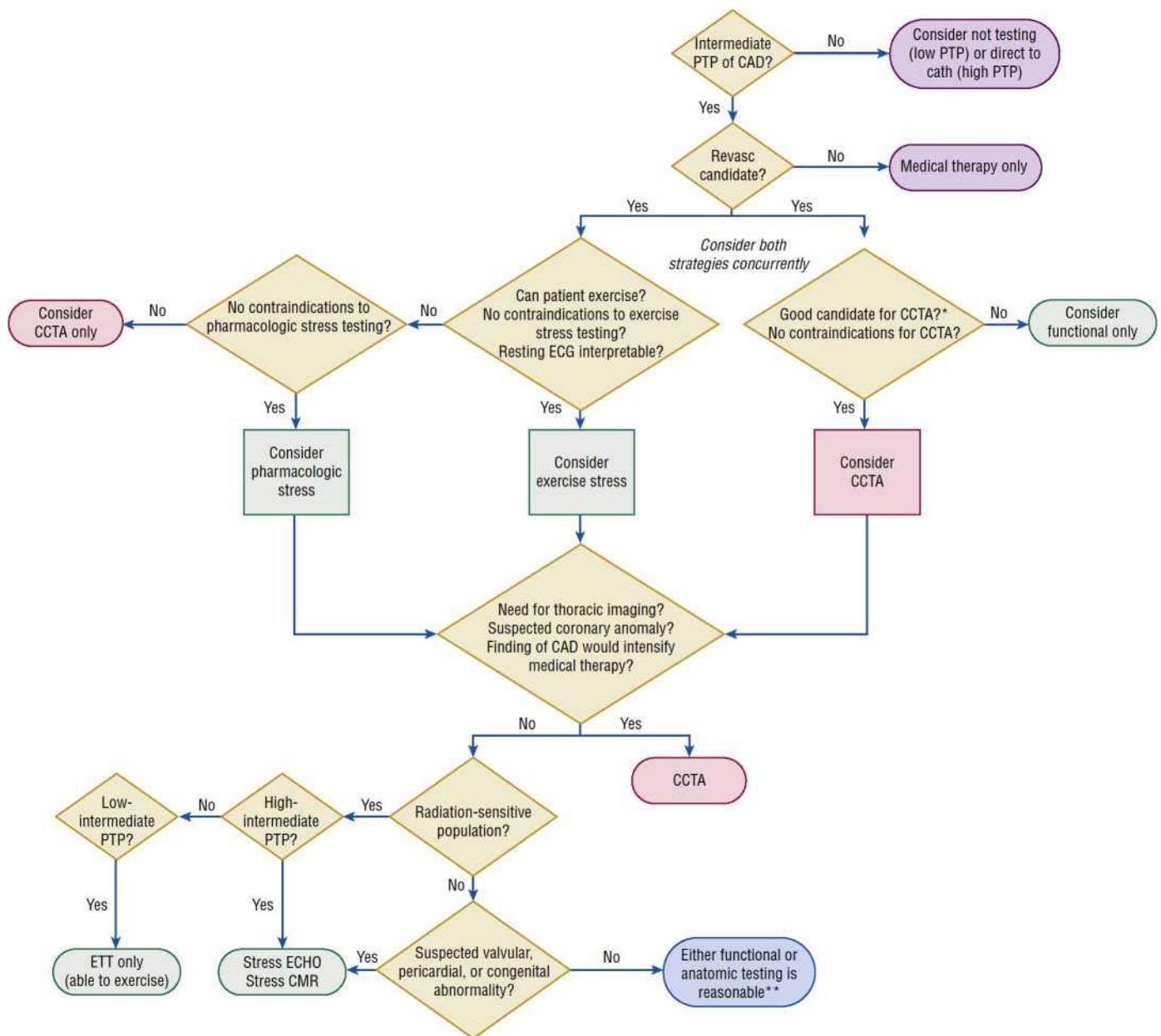


FIG. 15.8 Proposed integrated approach to initial noninvasive test selection using both functional and anatomic approaches for the diagnosis of ischemic heart disease in stable chest pain patients. *See text. **Consider exercise treadmill test or coronary computed tomographic angiography for low-intermediate pretest probability; consider stress echocardiography, myocardial perfusion imaging, or cardiac magnetic resonance for high-intermediate pretest probability. CAD, Coronary artery disease; CCTA, coronary computed tomographic angiography; CMR, cardiac magnetic resonance; ECHO, echocardiography; ECG, electrocardiogram; ETT, exercise treadmill test; PTP, pretest probability. (Modified with permission from Fordyce CB, Douglas PS. Optimal non-invasive imaging test selection for the diagnosis of ischaemic heart disease. Heart. 2016;102(7):555-564.)

Al doilea pas este de a întreba dacă există considerații suplimentare care ar justifica utilizarea unui anumit test în detrimentul altuia. Astfel de considerente importante specifice imagistice includ:

- Luați în considerare CCTA
 - dacă este necesar pentru imagistica CT toracică suplimentară, de exemplu, o excludere triplă sau dublă în cazul suspiciunii de embolie pulmonară (D-dimer pozitiv) și disecție aortică sau dacă este suspectată o patologie intratoracală, cum ar fi boala pericardială ⁷¹
 - dacă există suspiciune de anomalie coronariană ¹⁵⁵
 - dacă doar diagnosticul de CAD neobstructiv sau obstructiv ar duce la o schimbare a terapiei medicale ¹²⁻¹⁴
- Luați în considerare ecocardiografia de stres sau CMR
 - dacă este necesară evaluarea populației sensibile la radiații, de exemplu, femeii și vârstelor mai mici sau antecedente de expunere la radiații ⁷¹
 - concomitent anomalii valvulare, pericardice sau congenitale
- Luați în considerare ETT
 - dacă este necesară evaluarea populației sensibile la radiații, de exemplu, femeii și vârstelor mai mici sau antecedente de expunere la radiații ⁷¹
 - pentru a atenua costurile

Alte considerații includ preferința pentru ETT și CCTA la pacienții cu probabilitate pretest intermediară scăzută față de preferința pentru utilizarea altor modalități de imagistică pentru probabilitatea pretest intermediară ridicată. Dacă pacientul nu este cumva eligibil pentru nicio formă de testare invazivă, diagnosticul de CAD ar putea fi apoi obținut prin angiografie coronariană invazivă.

REZUMAT

Prevalența anginei este mare în populația generală și crește odată cu vârsta. Există puțin consens cu privire la care test inițial este de preferat atunci când unul este necesar pentru diagnostic; există diferențe semnificative între orientările actuale din SUA și cele europene. Cu toate acestea, studiile recente PROMISE și SCOT-HEART care încorporează utilizarea CCTA au demonstrat că o strategie anatomică este o abordare inițială alternativă rezonabilă la pacienții cu risc intermediar cu durere toracică stabilă pentru diagnosticarea IHD. Alte caracteristici trebuie, de asemenea, luate în considerare atunci când se utilizează teste neinvazive, inclusiv radiațiile, impactul testării asupra costurilor și eficacității terapiei medicale ulterioare. FFR CT și imagistica hibridă reprezintă noi tehnici promițătoare, cu potențialul de a revoluționa testarea cardiacă neinvazivă. O înțelegere suplimentară a adevăratelor relații dintre ischemia coronariană și stenoza, capacitatea de a caracteriza și de a utiliza mai bine puterea de diagnosticare a caracteristicilor potențial importante ale plăcii coronariene și noi biomarkeri pot ajuta la rafinarea randamentului diagnostic al imagisticii neinvazive. Luate împreună, abordările contemporane ar trebui să ia în considerare atât strategiile funcționale, cât și cele anatomice, luând în considerare în același timp factori importanți ai pacienților, într-un model decizional integrat.

Referințe

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 131: e29-e322, 2015.
2. Ladapo JA, Blecker S, Douglas PS: Luarea deciziilor medicului și tendințele în utilizarea testării de stres cardiac în Statele Unite: o analiză a datelor repetate în secțiune transversală, *Ann Intern Med* 161:482-490, 2014.
3. Daly CA, Clemens F, Sendon JLL și colab.: Caracteristicile clinice și investigațiile planificate la pacienții cu angină stabilă care se prezintă la cardiologi din Europa: din Euro Heart Survey of Stable

- Angina, *Eur Heart J* 26:996-1010, 2005.
4. Shaw LJ, Min JK, Hachamovitch R și colab.: Cercetarea imagistică cardiovasculară la răscruce, *JACC Cardiovasc Imaging* 3:316-324, 2010.
5. *Dureri toracice de debut recent: evaluarea și diagnosticarea durerii toracice cu debut recent sau disconfort de origine cardiacă suspectată*. Ghid NICE [CG95]. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95>
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *J Am Coll Cardiol* 60:e44-e164, 2012.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.: 2013 ESC ghiduri privind managementul bolii coronariene stabile, *Eur Heart J* 34:2949-3003, 2013.
8. Angiografia coronariană CT la pacienții cu suspiciune de angină pectorală din cauza bolii coronariene (SCOT-HEART): un studiu deschis, cu grupuri paralele, multicentric, *Lancet* 385:2383-2391, 2015.
9. Douglas SW, Hoffmann U, Patel MR și colab.: Rezultatele testării anatomice versus funcționale pentru boala coronariană, *N Engl J Med* 372:1291-1300, 2015.
10. Wagener JF, Rao SV: O comparație a accesului radial și femural pentru cateterizarea cardiacă, *Trends Cardiovasc Med* 25:707-713, 2015.
11. Eisenberg MJ, Afialo J, Lawler PR și colab.: Riscul de cancer legat de radiațiile ionizante cu doze mici de la imagistica cardiacă la pacienții după infarct miocardic acut, *CMAJ* 183:430-436, 2011.
12. Cheezum MK, Hulten EA, Smith RM și colab.: Modificări în terapiile medicale preventive și factorii de risc CV după angiografia CT, *JACC Cardiovasc Imaging* 6:574-581, 2013.
13. Hulten E, Bittencourt MS, Singh A și colab.: Boala arterei coronare detectată prin angiografia tomografică computerizată coronariană este asociată cu intensificarea terapiei medicale preventive și scăderea colesterolului cu lipoproteine de densitate joasă, *Circ Cardiovasc Imaging* 7:629-638, 2014.
14. Pursnani A, Schlett CL, Mayrhofer T, și colab.: Potențialul angiografiei CT coronariene pentru a adapta terapia medicală dincolo de recomandările bazate pe ghiduri preventive: perspective din studiul ROMICAT I, *J Cardiovasc Comput Tomogr* 9:193-201, 2015.
15. Patel MR, Peterson ED, Dai D și colab.: Randament diagnostic scăzut al angiografiei coronariene electivă, *N Engl J Med* 362:886-895, 2010.
16. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR și colab.: Variabilitatea spitalului în rata de găsire a bolii coronariene obstructive la angiografia coronariană electivă, de diagnostic, *J Am Coll Cardiol* 58:801-809, 2011.
17. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al.: Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery value incremental prognostic value and use in risk stratification, *Circulation* 93:905-914, 1996.
18. Bangalore S, Gopinath D, Yao SS, Chaudhry FA: Stratificarea riscului utilizând ecocardiografia de stres: valoare prognostică incrementală peste variabile electrocardiografice istorice, clinice și de stres într-un spectru larg de probabilități bayesiene pretest pentru boala coronariană, *J Am Soc Echocardiogr* 20:244-252, 2012.
19. Mudrick DW, Cowper PA, Shah BR și colab.: Proceduri și rezultate în aval după testarea de stres pentru durerea toracică fără boală coronariană cunoscută în Statele Unite, *Am Heart J* 163:454-461, 2012.
20. Rozanski A, Gransar H, Hayes SW și colab.: Tendințe temporale în frecvența ischemiei miocardiale inducibile în timpul testării de stres cardiac: 1991 până în 2009, *J Am Coll Cardiol* 61:1054-1065, 2013.
21. Ahmadi A, Kini A, Narula J: Discordanță între ischemie și stenoza sau PINSS și NIPSS: suntem pregătiți pentru un vocabular nou? *JACC Cardiovasc Imaging* 8:111-114, 2015.
22. Stone GW, Hochman JS, Williams DO și colab.: Terapie medicală cu versus fără revascularizare la pacienții stabili cu ischemie moderată și severă: cazul pentru echilibru comunitar, *J Am Coll Cardiol* 67:81-99, 2016.
23. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, și colab.: Ghidurile ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: Grupul de lucru pentru gestionarea sindroamelor coronariene acute (ACS) la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie (ESC), *Eur J* 2304, 13-230499 2011.
24. Diamond GA: O clasificare relevantă clinică a disconfortului toracic, *J Am Coll Cardiol* 1:574-575, 1983.
25. D'Agostino SR Jr, Vasan RS, Pencina MJ și colab.: Profil general de risc cardiovascular pentru utilizare în îngrijirea primară: Studiul Framingham Heart, *Circulation* 117:743-753, 2008.
26. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the evaluation of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129(25 Suppl 2):S49-S73, 2014.
27. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M și colab.: Scorul de prognostic optimizat pentru angiografia tomografică computerizată coronariană: rezultate din registrul CONFIRM (Evaluare Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry), *J Am Coll Cardiol* 62:47-46, 62-417.
28. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, și colab.: Value of the history and physical in identifying patients cu risc crescut de boală coronariană, *Ann Intern Med* 118:81-90, 1993.
29. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H și colab.: O regulă de predicție clinică pentru diagnosticul bolii arterei coronare: validare, actualizare și extindere, *Eur Heart J* 32:1316-1330, 2011.
30. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A și colab.: Performanța abordării tradiționale bazate pe vârstă, sexul și angina pectorală pentru estimarea probabilității pretest de boală coronariană semnificativă din punct de vedere angiografic la pacienții supuși angiografiei coronariene computer-tomografice: rezultate din evaluarea angiografiei coronariene CT multinaționale pentru rezultatele clinice: un registru internațional multicentric (CONFIRM), *J Am Coll Cardiol* 124:2423-2432, 2011. 1-8.
31. Ko DT, Tu JV, Austin PC și colab.: Prevalența și extinderea bolii coronariene obstructive printre pacienții supuși cateterismului coronarian electiv în statul New York și Ontario, *JAMA* 310:163-169, 2013.
32. Bradley SM, Maddox TM, Stanislawski MA, și colab.: Rate coronariene normale pentru angiografia electivă în sistemul de asistență medicală pentru afacerile veteranilor: informații din programul VA CART (raportare și urmărire a evaluării clinice pentru afacerile veteranilor), *J Am Coll Cardiol* 63:417-426, 2014.
33. Christman MP, Bittencourt MS, Hulten E, și colab.: Randamentul testelor din aval după testarea pe bandă de alergare la efort: un studiu de cohortă prospectiv, *J Am Coll Cardiol* 63:1264-1274, 2014.
34. Rifkin RD, Hood Jr WB: Analiza bayesiană a testării electrocardiografice la efort, *N Engl J Med* 297:681-686, 1977.
35. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, et al.: Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease, *J Clin Invest* 65:1210-1221, 1980.
36. Goldman L, Cook EF, Mitchell N, și colab.: Valoarea incrementală a testului de efort pentru diagnosticarea prezenței sau absenței bolii coronariene, *Circulation* 66:945-953, 1982.
37. Melin JA, Wijns W, Vanbutssele RJ, și colab.: Strategii alternative de diagnostic pentru boala coronariană la femei: demonstrarea utilității și eficienței analizei probabilităților, *Circulation* 71:535-542, 1985.
38. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, și colab.: ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRSA/SCCT/SCMR/STS 2013 criterii de utilizare corespunzătoare multimodalității pentru detectarea și evaluarea riscului de boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Americană a Inimii, Societatea Americană de Utilizare Adecvată a Asociației Americane de Cardiologie, Societatea Americană de Utilizare a Asociației Americane a Inimii Cardiologie nucleară, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance și Society of Thoracic Surgeons, *J Am Coll Cardiol* 63:380-406, 2014.

39. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA și colab.: Efectul screening-ului pentru boala coronariană folosind angiografia CT asupra mortalității și evenimentelor cardiace la pacienții cu risc ridicat cu diabet: studii clinice randomizate FACTOR-64, *JAMA* 312:2234-2243, 2014.
40. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK și colab.: Efectul PCI asupra supraviețuirii pe termen lung la pacienții cu boala cardiacă ischemică stabilă, *N Engl J Med* 373:1937-1946, 2015.
41. BodenWE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.: Terapia medicală optimă cu sau fără PCI pentru boala coronariană stabilă, *N Engl J Med* 356:1503-1516, 2007.
42. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al.: Utilizarea unui scor prognostic pe banda de alergare în identificarea subgrupurilor de diagnosticare a bolii coronariene, *Circulation* 98:1622-1630, 1998.
43. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, și colab.: Standarde de exercițiu pentru testarea și formarea unei declarații pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association, *Circulation* 104:1694-1740, 2001.
44. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al.: ACC/AHA 2002 ghid de actualizare pentru teste de efort: articol rezumat: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitet to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines), *J Am Coll Cardiol*, 40:1545-1549, 2002.
45. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH și colab.: Definiții comparative pentru ischemia moderată-severă în imagistica nucleară de stres, ecocardiografie și rezonanță magnetică, *Imagistica JACC Cardiovasc* 7:593-604, 2014.
46. Chan SY, Brunken RC, Czernin J, și colab.: Comparatie între fluxul sanguin miocardic maxim în timpul perfuziei de adenozină cu cel al dipiridamolului intravenos la bărbați normali, *J Am Coll Cardiol* 20:979-985, 1992.
47. Trochu JN, Zhao G, Post H și colab.: Agonist selectiv al receptorului de adenozină A2A ca vasodilatator coronarian la câinii conștienți: potențial de utilizare în imagistica de perfuzie miocardică, *J Cardiovasc Pharmacol* 41:132-139, 2003.
48. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD: Efectele adenozeinei asupra circulației arteriale coronare umane, *Circulation* 82:1595-1606, 1990.
49. Sunderland JJ, Pan XB, Declercq J, Menda Y: Dependența măsurilor cantitative imagistice cardiace cu rubidium-82 în funcție de vârstă, sex, teritoriul vascular și software într-o populație normală cardiovasculară, *J Nucl Med* 22:72-84, 2015.
50. Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, Roelandt JR: Dobutamine stress myocardial perfusion imaging, *J Am Coll Cardiol* 36:2017-2027, 2000.
51. Garber AM, Solomon NA: Cost-eficacitatea strategiilor alternative de testare pentru diagnosticul bolii coronariene, *Ann Intern Med* 130:719-728, 1999.
52. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF și colab.: Rezonanță magnetică cardiovasculară și tomografie computerizată cu emisie de foton unic pentru diagnosticul bolii coronariene (CE-MARC): un studiu prospectiv, *Lancet* 379:453-460, 2012.
53. Ripley DP, Brown JM, Everett CC și colab.: Motivația și proiectarea evaluării clinice a imagisticii prin rezonanță magnetică în studiul 2 pentru boala coronariană (CE-MARC 2): un studiu prospectiv, multicentric, randomizat de strategii de diagnostic în boala coronariană suspectată, *Am Heart J* 169:17-2201e.
54. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al.: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă-articol rezumat: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitete on the Management of Patients with Chronic Stable Cardiol, 94), *J. 18:18* 2003.
55. Diamond GA, Kaul S: A plecat la pescuit! despre acuratețea „lumea reală” a angiografiei coronariene tomografice computerizate: comentariu la: „Studii de angiografie coronariană tomografică computerizată multidetector Ontario, *Arch Intern Med* 171:1029-1031, 2011.
56. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al.: ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCT/SCMR/STS 2012 criterii de utilizare adecvate pentru cateterismul de diagnostic: un raport al Fundației American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, Societatea Americană pentru Chirurgia Inimii Torovasculară și Asociația Americană de Chirurgie a Inimii Intervasculară, Asociația, Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea de Insuficiență Cardiacă din America, Societatea de Ritm Inimii, Societatea de Medicină Critică, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară și Societatea de Chirurgia Toracică, *J Am Coll Cardiol* 59:1995-20127, .
57. Rao VM, Levin DC: The overuse of diagnostic imaging and the Choosing Wisely initiative, *Ann Intern Med* 157:574-576, 2012.
58. Cooper A, Calvert N, Skinner J, și colab.: Durerea în piept de debut recent: evaluarea și diagnosticarea durerii în piept cu debut recent sau disconfort de origine cardiacă suspectată , Londra, 2010, Centrul național de orientare clinică pentru afecțiuni acute și cronice.
59. Mowatt G, Cummins E, Waugh N și colab.: Revizuirea sistematică a eficacității clinice și a -rentabilității angiografiei cu tomografie computerizată de 64 de feluri sau mai mare ca alternativă la angiografia coronariană invazivă în investigarea bolii coronariene, *Health Technol Assess* 12:iii-iv, 2008. ix-143.
60. Gosling O, Loader R, Venables P, și colab.: O comparație a dozelor de radiații între angiografia coronariană CT multislice de ultimă generație cu reconstrucție iterativă, angiografia coronariană CT multislice cu retroproiecție standard filtrată și angiografia coronariană diagnostic invazivă, *Heart* 96:922-926, 2010.
61. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, Adams PC, Timmis A: Ghid NICE. Durere toracică de debut recent: evaluarea și diagnosticul durerii toracice cu debut recent sau disconfort de origine cardiacă suspectată, *Heart* 96:974-978, 2010.
62. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, și colab.: Absența calcificării coronariene nu exclude boala coronariană obstrucțivă sau necesitatea revascularizării la pacienții trimiși pentru angiografia coronariană convențională, *J Am Coll Cardiol* 55:627-634, 2010.
63. Mouden M, Timmer JR, Reiffers S, și colab.: Scorul de calcii al arterei coronare pentru a exclude boala coronariană care limitează fluxul la pacienții simptomatici stabili cu risc scăzut sau intermediar, *Radiologie* 269:77-83, 2013.
64. Al-Mallah MH, Qureshi W, Lin FY, et al.: Angiografia CT coronariană îmbunătățește stratificarea riscului față de scorul de calcii coronarian la pacienții simptomatici cu suspiciune de boală coronariană? Rezultate din registrul internațional CONFIRM prospectiv multicentric, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:267-274, 2014.
65. Lubbers M, Dedic A, Coenen A și colab.: Imagistica cu calcii și angiografia tomografică computerizată selectivă în comparație cu testarea funcțională pentru boala coronariană suspectată: studii multicentric, randomizat CRESCENT, *Eur Heart J* 37:1232-1243, 2016.
66. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R și colab.: Factori de risc pentru progresia calcificării arterei coronare la subiecții asimptomatici: rezultate din Studiul Multi-Ethnic of Atherosclerosis (MESA), *Circulation* 115:2722-2730, 2007.
67. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Rivera JJ și colab.: Diferențele în compoziția plăcii coronare cu îmbătrânirea măsurată prin angiografie cu tomografie computerizată coronariană, *Int J Cardiol* 158:240-245, 2012.
68. Clarke LJ, Ladapo JL, Monane M și colab.: Diagnosticul CAD la femei: abordarea nevoii nesatisfăcute — Un raport de la reuniunea mesei rotunde de experți naționale, *Popul Health Manag* 18:86-92, 2015.
69. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, și colab.: Rolul testării noninvazive în evaluarea clinică a femeilor cu suspiciune de boală coronariană: declarație de consens din partea Comitetului pentru imagistică cardiacă, Consiliul pentru cardiologie clinică și Comitetul pentru imagistică și intervenție cardiovasculară, Consiliul pentru radiologie și intervenție cardiovasculară, Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 21, 1968. 2005.
70. Dolor RJ, Patel MR, Melloni C, et al.: *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Tehnologii noninvazive pentru diagnosticul bolii coronariene la femei*, Rockville (MD), 2012, Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul sănătății (SUA).
71. Raff GL, Chinnaiyan KM, Cury RC și colab.: Ghidurile SCCT privind utilizarea angiografiei tomografice computerizate coronariene pentru pacienții care se prezintă cu durere toracică acută la departamentul de urgență: un raport al Comitetului de Ghid al Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, *J Cardiovasc Comput Tomogr* 8:254-271, .
72. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG și colab.: Performanța diagnostică a angiografiei coronariene computerizate pe rând cu 64 de detectoare pentru evaluarea stenozei arterei coronare la persoanele fără boală coronariană cunoscută: rezultate din prospectul multicentric ACCURACY (Evaluare prin subordinea coronariană computerizată a coronariografiei individuale) proces, *J Am Coll Cardiol* 52:1724-1732, 2008.
73. Meijboom WB, Meijis MF, Schuijff JD și colab.: Precizia diagnostică a angiografiei coronariene cu tomograf computerizat cu 64 de secțiuni: un studiu prospectiv, multicentric, multivendor, *J Am Coll Cardiol* 52:2135-2144, 2008.
74. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M și colab.: Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT, *N Engl J Med* 359:2324-2336, 2008.
75. Meinel FG, Bayer 2nd RR, Zwerner PL și colab.: Angiografia tomografică computerizată coronariană în practica clinică: studiul tehnicii, *Radiol Clin North Am* 53:287-296, 2015.
76. Stein PD, Yeakoub AY, Matta F, Sostman HD: CT 64-slice pentru diagnosticul bolii coronariene: o revizuire sistematică, *Am J Med* 121:715-725, 2008.
77. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU și colab.: Angiografia tomografică computerizată coronariană pentru triajul precoce al pacienților cu durere toracică acută: studiul ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography), *J Am Coll Cardiol* 53:1642-1650, 2009.
78. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA și colab.: Angiografia CT coronariană versus evaluarea standard în durerea toracică acută, *N Engl J Med* 367:299-308, 2012.
79. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B și colab.: Angiografia CT pentru evacuarea în siguranță a pacienților cu posibile sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 366:1393-1403, 2012.
80. Neglia D, Rovai D, Caselli C și colab.: Detectarea bolii coronariene semnificative prin imagistica anatomică și funcțională neinvazivă, *Circ Cardiovasc Imaging* 8, 2015.
81. Levsky JM, Spevack DM, Travin MI și colab.: Angiografia tomografică computerizată coronariană versus imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi la pacienții cu durere toracică admiși la telemetrie: un studiu randomizat, *Ann Intern Med* 163:174-183, 2015.
82. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA și colab.: O comparație a tomografiilor computerizate cardiace și a testului de electrocardiogramă de efort de efort pentru investigarea durerii toracice stabile: rezultatele clinice ale studiului prospectiv randomizat CAPP, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:441-448, 2015.
83. Rubin GD, Leipsic J, Joseph Schoepf U, Fleischmann D, Napel S: Angiografia CT după 20 de ani: o transformare în caracterizarea bolilor cardiovasculare continuă să avanseze, *Radiology* 271:633-652, 2014.
84. Cho I, Chang HJ, Sung JM și colab.: Angiografia tomografică computerizată coronariană și riscul de mortalitate pentru toate cauzele și infarct miocardic nefatal la subiecții fără sindrom de durere toracică din Registrul CONFIRM (evaluare angiografie CT coronariană pentru rezultatele clinice: un registru internațional multicentric), *Circulație* , 1231330, 4-201330.
85. Moss AJ, Newby DE: Evaluarea angiografică coronariană CT a durerii toracice anginoase suspectate, *Heart* 102:263-268, 2016.
86. Einstein AJ: Efectele expunerii la radiații din imagistica cardiacă: cât de bune sunt datele? *J Am Coll Cardiol* 59:553-565, 2012.
87. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE și colab.: Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory de la American Heart Association Committee on Cardiac Imaging al Consiliului pentru Clinical Cardiology și Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, *Circulation* 119:1056-1065, 2006.
88. Chen MY, Shanbhag SM, Arai AE: Doza mediană de radiații submillisievert pentru angiografia coronariană cu un scanner CT de a doua generație cu 320 de detectoare la 107 pacienți consecutivi, *Radiology* 267:76-85, 2013.
89. Leipsic J, Heilbron BG, Haga C: Reconstrucție iterativă pentru angiografia CT coronariană: găsirea drumului, *Int J Cardiovasc Imaging* 28:613-620, 2012.
90. Dorbala S, Blankstein R, Skali H și colab.: Abordări pentru reducerea dozei de radiații din imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi, *Journal Nucl Med* 56:592-599, 2015.
91. Cerqueira MD, Allman KC, Ficaro EP și colab.: Recomandări pentru reducerea expunerii la radiații în imagistica de perfuzie miocardică, *J Nucl Cardiol* 17:709-718, 2010.
92. Halliburton SS, Abbasa S, Chen MY, et al.: Ghid SCCT privind doza de radiație și strategiile de optimizare a dozei în CT cardiovascular, *J Cardiovasc Comput Tomogr* 5:198-224, 2011.
93. Chow BJ, Small G, Yam Y, și colab.: Implicațiile prognostice și terapeutice ale terapiei cu statine și aspirine la persoanele cu boală coronariană neobstrucțivă: rezultate din registrul CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: an International Multicenter registry), registry, *Artemioscler Vascular* , 3-5981 2015.
94. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA și colab.: Rezultate cardiace după screening-ul pentru boala coronariană asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: studiul DIAD: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 301:1547-1555, 2009.
95. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA și colab.: Managementul pacientului după rezultatele imagistice cardiace noninvazive din SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease), *J Am Coll Cardiol* 59:462-474, 2012.
96. Ladapo JA, Hoffmann U, Lee KL și colab.: Modificări în terapia medicală și stilul de viață după -testarea anatomică versus funcțională pentru boala coronariană: studiul PROMISE (Studiu de imagistică multicentrică PROspective pentru evaluarea durerii în piept), *Circulation* 132, 2015. A14051-A.
97. Nakanishi R, Li D, Blaha MJ și colab.: Mortalitatea pentru toate cauzele în funcție de vârstă și sex pe baza scorurilor de calcii în arterele coronare, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* , 2015.
98. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B și colab.: Severitatea angiografică versus funcțională a stenozelor arterei coronare în rezerva de flux fracțională a studiului FAME versus angiografia în evaluarea multivasale, *J Am Coll Cardiol* 55:2816-2821, 2010.
99. Park HB, Heo R, O Hartaigh B, și colab.: Caracteristicile plăcii aterosclerotice prin angiografia CT identifică leziunile coronariene care provoacă ischemie: o comparație directă cu rezerva de flux fracțional, *JACC Cardiovasc Imaging* 8:1-10, 2015.
100. Douglas PS, Picard MH: Reforma în domeniul sănătății pentru imagini: găsirea unei căi înainte acum, *JACC Cardiovasc Imaging* 6:385-391, 2013.
101. Ladapo JA, Blecker S, Douglas PS: Adecvarea utilizării testelor de stres cardiac printre medicii de asistență primară și cardiologii din Statele Unite, *Int J Cardiol* 203:584-586, 2016.
102. Fonseca R, Negishi K, Otahal P, Marwick TH: Temporal changes in appropriateness of cardiac imaging, *J Am Coll Cardiol* 65:763-773, 2015.
103. Elgendy IY, Mahmoud A, Shuster JJ, Doukky R, Winchester DE: Rezultate după imagistica de perfuzie miocardică nucleară inadecvată: o meta-analiză, *J Nucl Cardiol* , 2015.
104. Chaudhuri D, Montgomery A, Gulenchyn K, Mitchell M, Joseph P: Eficacitatea intervențiilor de îmbunătățire a calității la reducerea imagistică cardiacă inadecvată: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016.
105. Genders TS, Petersen SE, Pugliese F și colab.: Strategia imagistică optimă pentru pacienții cu durere toracică stabilă: o analiză cost-eficacitate, *Ann Intern Med* 162:474-484, 2015.
106. Mark DB: Studiul de imagistică multicentrică PROspective pentru evaluarea durerii în piept (PROMISE) Trial: rezultate economice, *Colegiul American de Cardiologie Sesiuni științifice*, 2015, San Diego.

107. Priest VL, Scuffham PA, Hachamovitch R, Marwick TH: Cost-eficacitatea tomografiei computerizate coronariene și imagistică de stres cardiac în departamentul de urgență: un model analitic de decizie care compară strategiile de diagnostic pentru durerea toracică la pacienții cu risc scăzut de sindroame coronariene acute, *JACC Cardiovasc Imaging* 4:549-5156.
108. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA: Asociația angiografiei CT coronariene sau a testării de stres cu utilizarea și cheltuielile ulterioare printre beneficiarii Medicare, *JAMA* 306:2128-2136, 2011.
109. Phelps CE, O'Sullivan AK, Ladapo JA, și colab.: Cost-eficacitatea unui scor al expresiei genelor și imagistica de perfuzie miocardică pentru diagnosticul bolii coronariene, *Am Heart J* 167:697-706, e2, 2014.
110. Thomas GS, Voros S, McPherson JA și colab.: Un test de expresie genetică pe bază de sânge pentru boala coronariană obstructivă testat la pacienții simptomatici nediabetici trimiși pentru imagistica de perfuzie miocardică studiul COMPASS, *Circ Cardiovasc Genet* 6:154-162, 2013.
111. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, și colab.: Prevalența anginei la femei versus bărbați: o revizuire sistematică și meta-analiză a variațiilor internaționale în 31 de țări, *Circulation* 117:1526-1536, 2008.
112. Kohli P, Gulati M: Exercise stress testing in women: going back to the basics, *Circulation* 122:2570-2580, 2010.
113. Bourque JM, Beller GA: Valoarea ECG de efort pentru stratificarea riscului în CAD suspectat sau cunoscut în era tehnologiilor avansate de imagistică, *JACC Cardiovasc Imaging* 8:1309-1321, 2015.
114. Dodi C, Cortigiani L, Masini M, și colab.: Valoarea prognostică incrementală a ecoului de stres farmacologic la electrocardiografia de efort la femeile cu durere toracică de origine necunoscută, *Eur Heart J* 22:145-152, 2001.
115. Raman SV, Donnelly MR, McCarthy B: Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă de stres cu dobutamina pentru a detecta ischemia miocardică la femei, *Prev Cardiol* 11:135-140, 2008.
116. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH și colab.: Eficacitatea comparativă a electrocardiografiei de efort cu sau fără tomografie computerizată cu emisie de foton unic de perfuzie miocardică la femeile cu suspiciune de boală coronariană: rezultate din studiul What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (FEMEI), *Circulation*, 1291, 1291,
117. Lucas FL, Siewers AE, DeLorenzo MA, Wennberg DE: Diferențele în testele de stres cardiac în funcție de sex și rasă printre beneficiarii Medicare, *Am Heart J* 154:502-509, 2007.
118. Rai M, Baker WL, Parker MW, Heller GV: Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age, *Am J Cardiol* 110:1092-1099, 2012.
119. Bernheim AM, Kittipovannon M, Takahashi PY, et al.: Valoarea prognostică a ecocardiografiei de stres cu dobutamina diferă între diferitele grupe de vârstă? *Am Heart J* 161:740-745, 2011.
120. Valenti V, O'Hartagh B, Heo R și colab.: O perioadă de garanție de 15 ani pentru persoanele asimptomatice fără calcii din artera coronariană: o urmărire prospectivă a 9.715 de persoane, *JACC Cardiovasc Imaging* 8:900-909, 2015.
121. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ și colab.: Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: rezultate din substudiul nuclear trial Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), *Circulation* 117:1283-1291, 2008.
122. Nakazato R, Park HB, Berman DS și colab.: Rezervă fracțională de flux noninvasivă derivată din - angiografia tomografică computerizată pentru leziuni coronariene de severitate intermediară a stenozei: rezultate din studiul DeFACTO, *Circ Cardiovasc Imaging* 6:881-889, 2013.
123. Shmilovich H, Cheng VY, Tamarappoo BK și colab.: Caracteristicile plăcii vulnerabile pe angiografia CT coronariană ca markeri ai hipoperfuziei miocardice regionale inductibile din stenoze severe ale arterei coronare, *Atherosclerosis* 219:588-595, 2011.
124. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ și colab.: Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from ana tomic CT angiography, *JAMA* 308:1237-1245, 2012.
125. Koo BK, Erglis A, Doh JH și colab.: Diagnosticul stenozei coronariene care cauzează ischemie prin rezerva de flux fracționară neinvazivă calculată din angiografii coronariene computerizate. Rezultatele studiului prospectiv multicentric DISCOVER-FLOW (Diagnostic of Ischemia-Causing Stenosis Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve), *J Am Coll Cardiol* 58:1989-1997, 2011.
126. Taylor CA, Fonte TA, Min JK: Dinamica fluidelor computaționale aplicată tomografiei computerizate cardiace pentru cuantificarea neinvazivă a rezervei de flux fracționat: bază științifică, *J Am Coll Cardiol* 61:2233-2241, 2013.
127. Min JK, Taylor CA, Achenbach S și colab.: Rezervă fracțională de flux noninvasivă derivată din - angiografia CT coronară: date clinice și principii științifice, *JACC Cardiovasc Imaging* 8:1209-1222, 2015.
128. Pijs NH, De Bruyne B, Peels K, și colab.: Măsurarea rezervei de flux fracțional pentru a evalua - severitatea funcțională a stenozei coronariene, *N Engl J Med* 334:1703-1708, 1996.
129. Pijs NH, Van Gelder B, Van der Voort P, și colab.: Rezervă de flux fracționară. Un index util pentru a evalua influența unei stenoze coronariene epicardice asupra fluxului sanguin miocardic, *Circulation* 92:3183-3193, 1995.
130. Fearon WF, Borschein B, Tonino PA, et al.: Evaluarea economică a intervenției coronariene percutanate ghidate de rezerve de flux fracționat la pacienții cu boală multivasală, *Circulation* 122:2545-2550, 2010.
131. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, și colab.: Performanța diagnostică a rezervei de flux fracționat noninvasiv derivat din angiografia tomografică computerizată coronariană în boala arterială coronariană suspectată: trial NXT (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: next Steps), *J Am Coll Cardiol* 5-2014:154, 63:1154
132. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA și colab.: Rezultatele clinice ale rezervei de flux fracționat prin strategii de diagnostic ghidate de angiografie computerizată vs. îngrijire obișnuită la pacienții cu suspiciune de boală coronariană: studiul prospectiv longitudinal al FFRct: studiul impactului asupra rezultatelor și resurselor, *Eur Heart J* 36:3359-30367, 20365.
133. Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G și colab.: Calitatea vieții și rezultatele economice ale evaluării rezervei de flux fracționat cu angiografie tomografică computerizată: PLATFORM, *J Am Coll Cardiol* 66:2315-2323, 2015.
134. Patel MR, Dai D, Hernandez AF și colab.: Prevalența și predictorii bolii coronariene neobstructive identificate cu angiografia coronariană în practica clinică contemporană, *Am Heart J* 167:846-852, e2, 2014.
135. Techasith T, Cury RC: Perfuzie CT miocardică de stres: o actualizare și o perspectivă viitoare, *JACC Cardiovasc Imaging* 4:905-916, 2011.
136. Rispler S, Keidar Z, Ghersin E și colab.: Tomografie computerizată cu emisie de un singur foton și angiografie coronariană cu tomografie computerizată pentru evaluarea leziunilor arterei coronare semnificative hemodinamic, *J Am Coll Cardiol* 49:1059-1067, 2007.
137. Acampa W, Gaemperli O, Gimelli A, și colab.: Rolul stratificării riscului prin SPECT, PET și imagistica hibridă în ghidarea managementului pacienților stabili cu boală cardiacă ischemică: grupul de experți al comitetului cardiovascular EANM și EACVI, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015.
138. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP și colab.: ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 document de consens de experți privind rezonanța magnetică cardiovasculară: un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Expert Consensus Documents, *Circulation* 121:2462-2508, 2010.
139. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, și colab.: Meta-analiză și revizuire sistematică a valorii predictive pe termen lung a evaluării aterosclerozei coronariene prin angiografie tomografică computerizată coronară cu contrast, *J Am Coll Cardiol* 57:2426-2436, 2011.
140. Min JK, Dunning A, Lin FY, și colab.: Diferențele legate de vârstă și sex în riscul de mortalitate pentru toate cauzele, bazate pe rezultatele angiografiei coronariene computerizate, rezultate din International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry) de 23,85 pacienți cu boala coronariană *Cardiol cunoscută*. 58:849-860, 2011.
141. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T și colab.: Placa cu risc ridicat detectată pe angiografia CT coronariană prezice sindroame coronariene acute independente de stenoza semnificativă în durerea toracică acută: rezultate din studiul ROMICAT-II, *J Am Coll Cardiol* 64:684-692, 2014.
142. Versteijlen MD, Kietse-laer BL, Dagnelie PC și colab.: Valoarea aditivă a cuantificării semiautomatizate a bolii coronariene folosind angiografia tomografică computerizată cardiacă pentru a prezice viitorul sindrom coronarian acut, *J Am Coll Cardiol* 61:2296-2305, 2013.
143. Gitsioudis G, Schussler A, Nagy E și colab.: Evaluarea combinată a troponinei T de înaltă sensibilitate și a compoziției plăcii coronare neinvazive pentru predicția rezultatelor cardiace, *Radiology* 276:73-81, 2015.
144. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P și colab.: Biomarkeri noi și convenționali pentru predicția evenimentelor cardiovasculare incidente în comunitate, *JAMA* 302:49-57, 2009.
145. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR: Proteina C-reactivă și istoricul parental îmbunătățesc predicția globală a riscului cardiovascular: Scorul de risc Reynolds pentru bărbați, *Circulation* 118:2243-2251, 2008. 4p după 2251.
146. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH și colab.: Prevalență și determinanți ai elevației troponinei T în populația generală, *Circulation* 113:1958-1965, 2006.
147. Zethelius B, Johnston N, Venge P: Troponina I ca predictor al bolii coronariene și al mortalității la bărbați de 70 de ani: un studiu de cohortă bazat pe comunitate, *Circulation* 113:1071-1078, 2006.
148. Orland T, Pfeffer MA, Solomon SD și colab.: Valoarea prognostică a troponinei cardiace I măsurată cu un test extrem de sensibil la pacienții cu boală coronariană stabilă, *J Am Coll Cardiol* 61:1240-1249, 2013.
149. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, și colab.: Angiografia CT coronariană pentru SCA suspectat în era troponinelor de înaltă sensibilitate: studiu multicentric randomizat, *J Am Coll Cardiol* 67:16-26, 2016.
150. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, și colab.: Troponina și evenimentele cardiace în boala cardiacă ischemică stabilă și diabet, *N Engl J Med* 373:610-620, 2015.
151. Björkegren JL, Kovacic JC, Dudley JT, Schadt EE: Locii semnificativi la nivel de genom: cât de importanți sunt? Genetica sistemelor pentru a înțelege ereditatea bolii coronariene și a altor tulburări complexe comune, *J Am Coll Cardiol* 65:830-845, 2015.
152. Rosenberg S, Elashoff MR, Beineke P, și colab.: Validarea multicentrică a acurateții diagnostice a unui test de expresie genetică pe bază de sânge pentru evaluarea bolii coronariene obstructive la - pacienții nediabetici, *Ann Intern Med* 153:425-434, 2010.
153. Voros S, Elashoff MR, Wingrove JA, et al.: Un scor de expresie a genei din sângele periferic este asociat cu sarcina plăcii aterosclerotice și stenoza prin angiografie CT cardiovasculară: rezultate din studiile PREDICT și COMPASS, *Atherosclerosis* 233:284-290, 2014.
154. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al.: European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry—multinational results from 57 centers in 15 states, *J Cardiovasc Magnetic Reson* 15:9, 2013.
155. Roberts WT, Bax JJ, Davies LC: Cardiac CT și angiografie coronariană CT: tehnologie și aplicație, *Heart* 94:781-792, 2008.
156. Fordyce CB, Newby DE, Douglas PS: Strategii de diagnosticare pentru evaluarea durerii toracice: - implicații clinice din SCOT-HEART și PROMISE, *J Am Coll Cardiol* 843-852, 2016.
157. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL și colab.: Studiu de imagistică multicentric PROspectiv pentru evaluarea durerii toracice: rațiunea și designul studiului PROMISE, *Am Heart J* 167:796-803, e1, 2014.
158. Fordyce CB, Douglas PS: Selecția optimă a testelor imagistice non-invazive pentru diagnosticul bolii cardiace ischemice, *Heart* 555-564, 2016.
159. Hussain ST, Paul M, Plein S, și colab.: Proiectarea și justificarea studiului MR-INFORM: imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară cu perfuzie de stres pentru a ghida managementul pacienților cu boală coronariană stabilă, *J Cardiovasc Magn Reson* 14:65, 2012.

16

Obiectivele terapiei

Mihail Kosiborod și Suzanne V. Arnold

ÎMBUNĂTĂȚIREA SUPRAVIEȚIEILOR ȘI
PREVENȚII EVENIMENTELOR
CARDIACE ADVERSE MAJORE, 227
Intervenții în stilul de viață, 227
Terapie medicală, 227
Revascularizare coronariană, 228
ÎMBUNĂTĂȚIREA SIMPTOMELOR ȘI A
CALITĂȚII VIEȚII, 228

Importanța anginei ca rezultat la
pacienții cu CAD cronică stabilă, 228
Măsurarea sarcinii anginei, 229
Terapie medicală pentru tratarea anginei,
230 Exercițiu, 231
Revascularizare coronariană, 231
Tratarea anginei refractare, 231
POPULAȚII SPECIALE, 231
Femei, 231

Vârstnici, 231
Diabet, 232

CONCLUZII: DEZVOLTAREA UNUI
PLAN INDIVIDUALIZAT DE ÎNGRIJIRI,
232
REFERINȚE, 233

Prin definiția sa, boala coronariană cronică stabilă (CAD) se referă în principal la pacienții care au antecedente sau boală aterosclerotică obstructivă demonstrabilă actuală a arterelor coronare epicardice și care sunt fie asimptomatici, fie au simptome stabile, fără dovezi de decompensare simptomatică, hemodinamică sau electrică recentă. Deoarece procesul de ateroscleroză evoluează de obicei pe parcursul mai multor decenii, istoria naturală a CAD implică de obicei perioade lungi în care pacienții sunt asimptomatici, minim simptomatici sau au simptome stabile care pot fi gestionate eficient; cu toate acestea, aceste perioade de stabilitate clinică pot trece rapid la sindroame coronariene acute (SCA), ducând la evenimente cardiace adverse grave și uneori fatale. Obiectivele majore ale tratării pacienților cu CAD cronice stabile sunt, prin urmare, de două ori. Una este prelungirea vieții și prevenirea sau reducerea evenimentelor cardiovasculare adverse majore. Al doilea, și la fel de important, este de a controla simptomele CAD – în primul rând angina pectorală – cu scopul de a îmbunătăți simptomele, starea funcțională și calitatea vieții, precum și de a reduce spitalizările. Aceste obiective sunt atinse, parțial, prin administrarea de terapii medicale bazate pe dovezi care s-au dovedit că oferă beneficii prognostice, îmbunătățesc simptomele de angină pectorală sau ating ambele obiective; și prin identificarea (prin testări adecvate) a unui subgrup de pacienți care ar putea obține un beneficiu prognostic din revascularizarea coronariană. Această secțiune va rezuma abordările terapeutice cheie pentru atingerea acestor obiective și va direcționa cititorul către detalii suplimentare pentru fiecare dintre strategiile de tratament din alte capitole.

ÎMBUNĂTĂȚIREA SUPRAVIEȚIEILOR ȘI PREVENȚII EVENIMENTELOR CARDIACE ADVERSE MAJORE

Intervenții în stilul de viață

Numeroase studii anterioare au documentat impactul pozitiv al intervențiilor alimentare și al activității fizice asupra markerii surogat ai riscului cardiovascular (cum ar fi tensiunea arterială, lipidele, glicemia și greutatea) și meta-analizele sugerează că un program intensiv de intervenție a stilului de viață poate avea

un efect benefic modest asupra mortalității cardiovasculare și prevenirea infarctului miocardic (IM). Efectele benefice multiple ale programelor de reabilitare cardiacă au fost, de asemenea, demonstrate în mai multe studii anterioare și sunt susținute de ghidurile profesionale la pacienții care au susținut un SCA sau au avut o procedură de revascularizare. Consultați [capitolul 18](#) pentru mai multe despre acest subiect.

Terapie medicală

S-a demonstrat în mod definitiv că puține abordări de tratament reduc mortalitatea și previn evenimentele adverse cardiace majore (MACE) la pacienții cu CAD cronic stabil. Deși p - blocantele sunt un pilon al terapiei în CAD cronică stabilă, există puține dovezi că utilizarea lor prelungită are ca rezultat o supraviețuire îmbunătățită sau o rată mai mică de MACE. O meta-analiză a studiilor clinice mai vechi ¹ a demonstrat o reducere globală a riscului relativ de 23% a mortalității la pacienții care au urmat un IM acut; totuși, această meta-analiză a inclus în principal studii efectuate înainte de epoca modernă a revascularizării/reperfuziei coronariene și a terapiei medicale și nu a examinat tratamentul cu adevărat pe termen lung (durata mediană a urmăririi a fost de 1,4 ani). Date din registrul REDUCEREA Aterotrombozei pentru Continuarea Sănătății (REACH), care a inclus peste 20.000 de pacienți cu potrivire a tendinței care au fost și nu au fost tratați cu p - blocante, ² nu a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic în ratele de MACE între pacienții cu CAD stabilit și niciun IM anterior în timpul unei urmăririi mediane de aproape 4 ani. ² Printre pacienții cu antecedente de IM, rezultatele au fost favorabile din punct de vedere numeric la pacienții cu utilizarea de p - blocante versus fără, dar această diferență nu a fost semnificativă statistic. Alte studii observaționale mari sugerează, de asemenea, un beneficiu modest la pacienții cu un IM recent, dar nu și la cei fără IM acut anterior. ³ Ca urmare, ghidurile actuale pentru managementul cronic stabil CAD oferă o puternică

recomandare pentru utilizarea β -blocantelor la pacienții cu infarct miocardic anterior sau antecedente de insuficiență cardiacă, dar nu și la alți pacienți cu CAD CRONIC STABIL.⁴

Alte terapii medicale utilizate pentru tratarea simptomelor CAD, cum ar fi blocantele canalelor de calciu, nitratii și ranolazina, nu s-au dovedit a avea un efect asupra supraviețuirii sau evenimentelor MACE. În studiile clinice randomizate, nici nifedipina, nici amlodipina nu s-au dovedit a reduce ratele - deceselor cardiovasculare sau ale IM.⁵⁻⁷ În studiul Eficiență metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindroamele coronariene acute fără elevație ST (MERLIN-TIMI36), care a fost efectuat la pacienți stabiliți după un eveniment SCA, ranolazina nu a redus semnificativ obiectivul principal de deces cardiovascular, IM sau ischemie recurentă în comparație cu placebo.⁸ Nu s-au efectuat vreodată studii privind rezultatele cardiovasculare cu nitrati cu acțiune lungă sau scurtă la această populație de pacienți.

S-a dovedit că terapia antiplachetă îmbunătățește rezultatele la pacienții cu CAD stabilită și este aprobată de ghidurile de practică. Meta-analiza Antithrombotic Trialists Collaboration a peste 135.000 de pacienți, care i-a inclus pe cei cu evenimente vasculare anterioare, dar și pacienți cu proceduri anterioare de revascularizare coronariană și/sau angină pectorală stabilă, a demonstrat o reducere semnificativă a MACE (IM nonfatal, accident vascular cerebral nonfatal sau moarte vasculară) cu terapia antiagregantă trombocitară, sau nu a existat o diferență de eficiență între terapie primară sau siguranța terapiei. doză mică (75 până la 150 mg pe zi) și doză mai mare de aspirină. Utilizarea tienopiridinelor, cum ar fi clopidogrel, în loc de aspirina poate oferi un beneficiu suplimentar modest,⁹ dar nu este recomandată decât dacă pacienții nu pot tolera aspirina. Utilizarea terapiei antiplachetare duale (aspirina plus blocant al receptorilor P2Y12) la pacienții cu BC cronică stabilă (și fără altă indicație, cum ar fi implantarea recentă de stent coronarian) este mai controversată; o discuție aprofundată a terapiei antiplachetare; precum și anticoagulante, este prevăzută în [capitolul 21](#).

Scăderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) cu terapia cu statine este un element de bază al gestionării cronice stabile a CAD. Numeroase studii clinice și meta-analize multiple au demonstrat beneficiile scăderii LDL-C - în special cu statine - asupra rezultatelor cardiovasculare. În mod specific, atât în studiile cu statine versus placebo, cât și în studiile cu regimuri de statine mai intensive versus mai puțin intensive, se observă un beneficiu constant al terapiei intensive cu statine la pacienții cu BC stabilă, inclusiv reduceri ale mortalității cardiovasculare și de toate cauzele și IM,¹⁰ și, prin urmare, ghidurile clinice susțin cu tărie tratamentul cu statine de mare intensitate pentru toți pacienții eligibili cu CAD stabilă.¹¹ Pentru pacienții cu CAD stabilită care necesită o scădere suplimentară a LDL, în ciuda terapiei cu statine maxim tolerate, există mai multe opțiuni pentru scăderea LDL-C nonstatine; cu toate acestea, s-a demonstrat că numai ezetimibul oferă beneficii clinice suplimentare, modeste, în asociere cu o statină.¹² De remarcat, beneficiul modest al ezetimibului a fost observat la pacienții la care tratamentul a fost inițiat în urma unui eveniment SCA și a fost observat predominant la subgrupul de pacienți cu diabet zaharat de tip 2;¹³ nu este clar dacă aceste date pot fi extrapolate la pacienții cu CAD cronică stabilă fără SCA anterioară. Terapiile care vizează creșterea lipoproteinei de înaltă densitate (HDL) și/sau scăderea trigliceridelor nu au reușit până acum să ofere beneficii clinice suplimentare în studiile clinice recente. Efectele terapierilor de scădere a colesterolului LDL la pacienții cu CAD stabilită sunt discutate în detaliu în altă parte ([Capitolul 30](#)).

În populația largă de pacienți cu CAD stabilă, inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I), blocantul receptorului de angiotensină (BRA) și antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu s-au demonstrat în mod constant că îmbunătățesc rezultatele peste scăderea tensiunii arteriale; totuși, acești agenți au beneficii importante (inclusiv reducerea mortalității totale, infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă) la mai multe subgrupuri cheie de pacienți, cum ar fi cei după infarct miocardic acut cu fracție de ejeție ventriculară stângă redusă (FEVS), insuficiență cardiacă simptomatică și diabet cu risc ridicat și pot, de asemenea, îmbunătăți rezultatele renale la pacienții cu boală renală cronică (RCD) nefropatică (RCD).¹⁴ Terapia medicală este discutată mai detaliat în [Capitolul 20](#).

Revascularizare coronariană

Un beneficiu al revascularizării coronariene ([Capitolul 23](#)) asupra decesului și IM a fost dificil de demonstrat la pacienții cu BC stabilă, cu excepția unor populații selectate de pacienți (- boală principală stângă de grad înalt, boală multivasală cu FEVS redusă și/sau sarcină ischemică mare etc.) la care este indicată intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare (CABG). Intervenția coronariană percutanată (PCI), chiar și cu stenturile de ultimă generație cu eliberare de medicamente, nu s-a demonstrat că îmbunătățește istoria naturală a CAD stabilă. Acest lucru contrastează cu dovezile la pacienții cu SCA, unde utilizarea de rutină a PCI scade riscul de evenimente ischemice recurente.

Un obiectiv important al managementului este identificarea minorității de pacienți cu boală cardiacă ischemică stabilă (IHD) care au indicații clare pentru revascularizarea coronariană. Sunt disponibile mai multe opțiuni de testare neinvazivă pentru stratificarea riscului, inclusiv electrocardiografia standard de stres ([Capitolul 10](#)), ecocardiografia și ecocardiografia de stres ([Capitolul 11](#)), tomografia cu emisie nucleară și de pozitroni (PET) ([Capitolul 12](#)) și tomografia computerizată cardiacă (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) ([Capitolul 113](#)). Selectarea dintre diferitele opțiuni de testare ar trebui să se bazeze pe factorii individuali ai pacientului, expertiza locală și considerațiile de cost. ([Capitolul 15](#)). Când se găsesc constatări cu risc ridicat la testele neinvazive, angiografia coronariană este în general indicată. Incorporarea evaluării funcționale a impactului stenozei coronariene folosind evaluări hemodinamice precum rezerva fracționată de flux ([Capitolul 14](#)) îmbunătățește luarea deciziilor privind revascularizarea coronariană, permițând amânarea revascularizării pentru leziunile cu semnificație hemodinamică minimă.

ÎMBUNĂTĂȚAREA SIMPTOMELOR ȘI A CALITĂȚII VIEȚII

Importanța anginei ca rezultat la pacienții cu CAD cronică stabilă

În timp ce prelungirea supraviețuirii și reducerea riscului de recidivă a evenimentelor cardiace adverse sunt importante, multe dintre tratamentele utilizate pentru CAD cronice sunt utilizate în scopul explicit de a reduce angina pectorală și de a îmbunătăți calitatea vieții. În ciuda îmbunătățirilor aduse tehnicilor de intervenție și medicamentelor pentru a reduce povara aterosclerozei, angina continuă să fie o problemă substanțială pentru mulți pacienți cu CAD cronică. Înțelegerea poverii și impactul anginei pectorale asupra pacienților noștri și munca pentru a reduce această povară rămân obiective importante ale

tratamentului CAD cronic. Printre pacienții cu CAD, cei cu angină pectorală mai frecventă și mai multe limitări fizice din cauza anginei sunt mai susceptibili de a fi spitalizați

pentru un SCA și au mai multe șanse de a muri, în comparație cu cei cu angină pectorală minimă,¹⁵ chiar și după ajustarea pentru factorii demografici și clinici. Dintre 5558 de pacienți cu CAD, aproape 20% dintre cei care au raportat limitări funcționale severe din cauza anginei pectorale au murit în 2 ani, comparativ cu mai puțin de 5% dintre cei care au raportat limitări minime de la angină (Fig. 16.1).

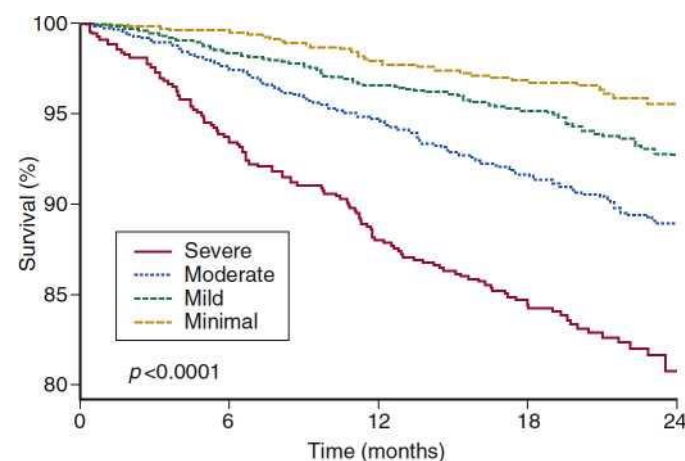
Este important că tratamentul anginei pectorale la pacienții cu CAD cronică, fie cu medicamente, fie cu revascularizare, nu s-a dovedit că îmbunătățește prognosticul, cu excepția unor circumstanțe rare (de exemplu, sarcină ischemică mare, boală în artera coronară descendentă anterioară stângă proximală). Ca atare, asocierea sarcinii anginei cu risc crescut de mortalitate este probabil mai mult un marker al unui pacient cu risc mai mare, spre deosebire de un mediator al rezultatelor slabe care pot fi modulate. Cu toate acestea, există și alte beneficii ale tratării agresive a anginei, și anume în îmbunătățirea calității vieții și reducerea utilizării asistenței medicale. Angina nu este asociată doar cu afectarea substanțială a calității vieții specifice bolii și generice, dar ameliorarea anginei după revascularizare s-a dovedit a fi determinantul principal al îmbunătățirii calității vieții.¹⁶

Dincolo de impactul său asupra calității vieții, angina pectorală este, de asemenea, legată de utilizarea asistenței medicale. Într-un studiu pe 5460 de pacienți după o spitalizare pentru un SCA, angina reziduală a fost asociată cu un risc gradat atât pentru spitalizări cardiovasculare, cât și pentru utilizarea crescută a resurselor (Fig. 16.2).¹⁷

Pacienții cu angină pectorală au avut costuri incrementale de la aproximativ 125 USD (angină lunară) până la 500 USD (angina zilnică) pe lună de urmărire față de costurile lunare ale celor fără angină reziduală, care au fost determinate în principal de spitalizări pentru evenimente coronariene acute recurente sau revascularizare coronariană. rambursarea pe baza calității - îngrijirii, intervenții care reduc în mod eficient povara anginei, inclusiv programele de management al bolii, ar putea reduce atât morbiditatea, cât și costurile de asistență medicală.

Măsurarea sarcinii anginei

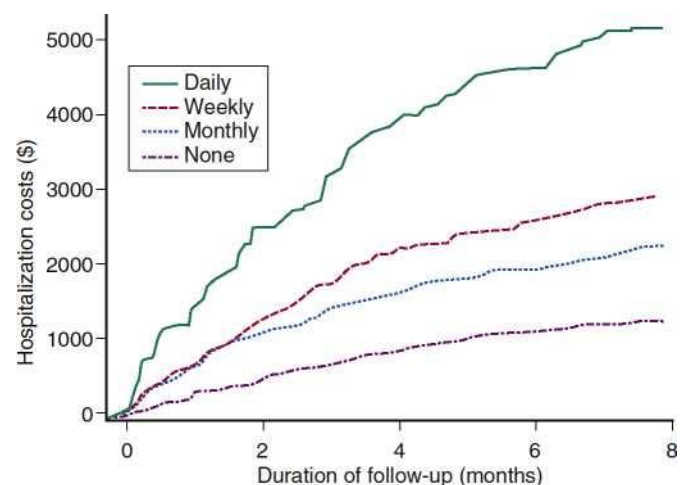
O caracteristică unică a anginei este că nu există nicio analiză biologică sau imagistică care să o poată cuantifica. În studiile de cercetare, metode semi-cantitative de testare pe banda de alergare cu timpul până la durerea toracică sau depresia segmentului ST au fost folosite ca mijloc de



SMOCHIN. 16.1 Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier în funcție de categoria de limitări fizice raportate de pacient din cauza anginei pectorale. (Din Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Starea de sănătate prezice rezultatul pe termen lung în pacienții ambulatori cu boală coronariană. Circulation. 2002;106:43-49.)

cuantificarea sarcinii pacientului de angină și răspunsul la medicamentele antianginoase. Cu toate acestea, aceste metode, deși evaluează în mod rezonabil ischemia, sunt artificiale în evaluarea anginei, deoarece nu reprezintă viața de zi cu zi a pacienților și nici nu sunt practice de evaluat în serie în practica clinică. În schimb, interacțiunea medic/pacient este mijlocul principal prin care medicii evaluează răspunsurile pacienților la terapie și necesitatea unor teste sau tratament ulterioare. Ca atare, evaluarea anginei pectorale este supusă tuturor limitărilor inerente în anamneza, inclusiv barierele fizice și psihosociale în calea transmiterii corecte a informațiilor, prejudecățile preexistente atât din partea medicilor, cât și a pacienților și variabilitatea inerentă între evaluatori între medici. Studiile au arătat că atât cardiologii, cât și medicii primari subestimează adesea povara anginei pectorale a pacienților lor atunci când se bazează pe interviuri în formă liberă.¹⁸⁻¹⁹ Într-un eșantion transversal multicentric de pacienți cu boală coronariană, 42% dintre pacienții care au raportat dureri toracice în luna anterioară au avut angina pectorală subrecunoscută de medicul curant. Puțini factori pacienți au fost asociați cu subrecunoașterea; în schimb, s-a explicat prin variația calității evaluării medicului, unii medici fiind destul de buni la recunoașterea anginei, în timp ce alții erau slabi (interval de rate de subrecunoaștere de 0-86%). Aceste date subliniază faptul că este necesară o abordare mai sistematică pentru evaluarea anginei la pacienții cu CAD.

Mulți medici se bazează pe clasificarea anginei pectorale a Societății Canadei de Cardiovasculare (CCS), care îi cere medicului să evalueze nivelul de activitate care provoacă durerea în piept, variind de la un scor de la 0 la 4 (Tabelul 16.1).



SMOCHIN. 16.2 Costuri cumulate de asistență medicală în funcție de angina pectorală raportată de pacient la 4 luni după spitalizare pentru sindrom coronarian acut. (Din Arnold SV, Morrow DA, Lei Y, et al. Impactul economic al anginei după un sindrom coronarian acut: perspective din studiul MERLIN-TIMI36. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2:344-353.)

TABELUL 16.1 Clasificarea anginei pectorale a Societății Canadei de Cardiovasculare

Clasa 0	Asimptomatică
Clasa I	Angina pectorală numai în timpul activității fizice intense sau
Clasa II	Angina pectorală cu activitate fizică moderată, cum ar fi mersul pe jos sau urcarea scăriilor cu viteză
Clasa III	Angina pectorală cu activitate fizică obișnuită, cum ar fi mersul pe teren plan în ritm normal
Clasa IV	Angina pectorală în repaus sau cu activitate minimă, cum ar fi îmbrăcarea sau dușul

Această scală de gradare este utilizată în Criteriile de adecvare pentru revascularizarea coronariană și este ușor de calculat, deoarece rezultă pur și simplu din informațiile culese în interviul medic/pacient. Cu toate acestea, similar cu clasa funcțională New York Heart Association în insuficiența cardiacă, nu oferă nicio evaluare standardizată direct de la pacient și, prin urmare, este susceptibilă la părtiniri și erori. De exemplu, într-un studiu clinic cu pacienții supuși revascularizării, medicii au avut tendința de a supraestima povara anginei pectorale a pacienților lor care utilizează clasa CCS în comparație cu o măsură raportată de pacient înainte de revascularizare și să subestimeze angina reziduală după revascularizare.²⁰

Evaluarea simptomelor direct de la pacienți cu un instrument validat, cum ar fi Seattle Angina Questionnaire (SAQ),²¹ oferă rezultate mai fiabile și mai reproductibile decât cântarele derivate de la medic. SAQ a fost folosit pentru a documenta sarcina anginoasă și calitatea vieții specifice bolii la pacienții cu CAD în numeroase studii clinice și registre și s-a demonstrat că se corelează strâns cu angina pectorală și jurnalele sublinguale cu nitroglicerină.²² În ciuda validității sale stabilite, a utilizării pe scară largă în studiile de cercetare și a promovării sale pentru utilizare clinică de către societățile majore, utilizarea clinică de rutină a SAQ (împreună cu alte măsuri similare privind starea de sănătate pentru afecțiuni precum insuficiența cardiacă și boala arterelor periferice) a fost împiedicată de bariere logistice. A fost dezvoltată o versiune mai scurtă, cu șapte articole, a SAQ, care a fost concepută pentru a simplifica această tranziție de la a fi un instrument de cercetare la un instrument clinic eficient. SAQ-7 este o măsură fiabilă și validă a sarcinii anginei din perspectiva pacientului și modificările scorurilor în timp (> 10 puncte pe scorul SAQ în domeniul frecvenței anginei pectorale sau > 5 puncte pe scorul rezumat SAQ) poate sprijini clinicienii în gestionarea pacienților cu CAD (de exemplu, creșterea titrării medicamentelor antianginoase, trimitere pentru revascularizare). Cu toate acestea, mutarea rezultatelor raportate de pacient, cum ar fi SAQ, în îngrijirea clinică de rutină necesită strategii creative de implementare, inclusiv mecanisme noi de colectare, notare și interpretare a acestor date, lucru care este în desfășurare.

Terapie medicală pentru tratarea anginei

Tratamentul farmacologic este principalul tratament al anginei (Capitolul 20) și s-a demonstrat că reduce frecvența anginei, reduce limitările funcționale datorate anginei și îmbunătățește calitatea vieții. Medicamentele pentru tratarea anginei sunt, în general, grupate în cele care scad cererea miocardică (de exemplu, p-blocante, blocante ale canalelor de calciu,

ranolazina) și cele care îmbunătățesc aportul miocardic de oxigen (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu, nitrați cu acțiune prelungită) (Tabelul 16.2).

p-Blocantele sunt terapia de primă linie recomandată pentru tratamentul anginei pectorale cronice de efort și acționează prin reducerea frecvenței cardiace, a contractilității și a stresului peretelui ventricular stâng, ceea ce are ca rezultat scăderea cererii miocardice de oxigen. p-Blocantele îmbunătățesc capacitatea de efort, reduc ischemia indusă de efort și scad frecvența anginei și necesarul de nitroglicerină sublinguală. În mod ideal, p-blocantele pot fi titrate până la o frecvență cardiacă de repaus în intervalul de 50 până la 60 de bătăi/min, recunoscând că bradicardia este adesea pasul limitativ în creșterea titrării acestor medicamente.

Blocanții canalelor de calciu sunt, de asemenea, medicamente antianginoase eficiente, făcând acest lucru atât prin creșterea aportului de oxigen (prin vasodilatație coronariană) cât și prin reducerea cererii de oxigen (prin reducerea stresului peretelui din vasodilatația periferică și reducerea contractilității miocardice). Atât nondihidropiridinele cu acțiune prelungită (de exemplu, diltiazem sau verapamil) cât și dihidropiridinele de a doua generație (de exemplu, amlodipină sau felodipină) sunt de obicei medicamente antianginoase sigure și eficiente și sunt medicamentele de primă linie pentru angina vasospastică. În timp ce dihidropiridinele cu acțiune scurtă reduc, de asemenea, angina pectorală, există dovezi de creștere a mortalității cu acești agenți atunci când sunt utilizați după un IM și, prin urmare, utilizarea lor generală este descurajată. Adăugarea de nondihidropiridine la p-blocantele tolerate maxim este adesea limitată de bradicardie și astfel dihidropiridinele pot fi preferate. Într-o meta-analiză la pacienții cu CAD stabilă, pacienții cu CAD stabilă tratați cu un blocant al canalelor de calciu au avut cu 0,11 mai puține episoade de angină pe săptămână în comparație cu cei tratați cu un p-blocant.²³ În plus, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește morbiditatea sau mortalitatea între cele două grupuri de tratament, ceea ce indică faptul că atât p-blocantele, cât și blocantele canalelor de calciu sunt medicamente antianginoase eficiente și sigure.

Nitrații cu acțiune scurtă sunt recomandați pentru ameliorarea imediată a episoadelor acute de angină. Nitroglicerina provoacă vasodilatație coronară, crește fluxul colateral și reduce preîncărcarea, reducând astfel tensiunea peretelui miocardic și cererea miocardică de oxigen. Cu toate acestea, acest beneficiu al tensiunii reduse a peretelui este contracarat de o creștere a activității simpatice care are ca rezultat creșterea frecvenței cardiace și a contractilității miocardei. Studiile pe termen scurt au demonstrat că nitrații cu acțiune prelungită îmbunătățesc timpul până la angină și ischemie cu exerciții fizice. Beneficiul

TABLE 16.2 Effects of Antianginal Medications on Myocardium

	HEART RATE	ARTERIAL PRESSURE/ AFTERLOAD	OXYGEN DEMAND		OVERALL EFFECT	OXYGEN SUPPLY	
			VENOUS RETURN/ PRELOAD	MYOCARDIAL CONTRACTILITY		CORONARY FLOW	OVERALL EFFECT
p-Blockers	JJ	J	--	JJ	JJ	--	--
Calcium-channel blockers							
Dihydropyridine	Î/--	JJ	--	J	J	ÎÎ	ÎÎ
Nondihydropyridine	JJ	J	--	JJ	JJ	ÎÎ	ÎÎ
Long-acting nitrates	--	J	JJ	--	J	Î	Î
Ranolazine	--	--	--	--	JJ*	--	--

*Reduces ischemia/demand at the cellular level.
J, Decrease; Î, increase; --, no change.

prelungit al nitraților cu acțiune prelungită este limitat din cauza toleranței și poate duce, de asemenea, la creșterea stresului oxidativ și a disfuncției endoteliale.

Ranolazina este un inhibitor selectiv al curentului de sodiu tardiv ($I_{Na\text{ tardiv}}$) și reduce ischemia la nivel celular; prin urmare, este unic printre medicamentele antianginoase disponibile, deoarece nu are efecte hemodinamice. Din acest motiv, este util în special pentru pacienții la care titrarea **p**-blocantelor sau a antagoniștilor de calciu este limitată de ritmul cardiac scăzut sau tensiunea arterială. Reduce angina pectorală cronică atât ca monoterapie, cât și în combinație cu alte medicamente antianginoase prescrise în mod obișnuit. Similar altor medicamente pentru angina pectorală stabilă, nu s-a demonstrat că afectează mortalitatea. Datorită mecanismului său de acțiune, ranolazina poate fi deosebit de eficientă la pacienții cu diabet zaharat concomitent – este atât un medicament antianginos mai eficient în cazul hiperglicemiei, cât și poate îmbunătăți controlul glicemiei.²⁴ În prezent, este recomandat ca terapie suplimentară sau ca medicament de primă linie pentru angină când **p**-blocantele nu pot fi utilizate.

Alegerea medicamentelor antianginoase pentru pacienții individuali, atât ca clase de medicamente, cât și ca medicamente specifice în cadrul claselor, depinde adesea de hemopatiile, comorbiditățile și efectele secundare. De asemenea, este important să rețineți că combinațiile a două clase diferite de medicamente oferă, în general, o ameliorare superioară a anginei și o tolerabilitate mai bună. De obicei, acesta este un **p**-blocant combinat cu o dihidropiridină, nitrat sau ranolazină cu acțiune prelungită, deși ranolazina a fost, de asemenea, testată în combinație cu blocante ale canalelor de calciu. În ciuda prevalenței revascularizării (al cărei rol este discutat separat), angina pectorală rămâne o povară substanțială în viața multor pacienți cu CAD cronică. Ca atare, managementul medical adecvat al anginei continuă să fie important de studiat și înțeles, deoarece aceasta are potențialul de a îmbunătăți considerabil calitatea vieții pacienților, precum și de a reduce utilizarea asistenței medicale.

Exercita

Dincolo de terapiile farmacologice disponibile, exercițiile fizice (Capitolul 18) au potențialul de a crește toleranța la efort și de a reduce simptomele ischemiei. Exercițiile aerobe cu impact redus, cum ar fi mersul pe jos sau cu bicicleta, care implică grupuri mari de mușchi ai corpului inferior, sunt în general sigure și bine tolerate la pacienții cu angină pectorală stabilă. Exercițiile fizice reduc disfuncția endotelială și inflamația sistemică, ceea ce poate îmbunătăți funcția microvasculară și progresia aterosclerozei. În plus, exercițiile fizice pot fi foarte eficiente în gestionarea factorilor de risc cardiovascular, cum ar fi hipertensiunea, diabetul și obezitatea. Pacienții trebuie instruiți să evite condițiile meteorologice extreme, să lucreze până la exerciții fizice regulate și să înceteze exercițiul dacă apare angina pectorală. Pacienții care dezvoltă angină pectorală în timpul efortului ar trebui să aibă o frecvență cardiacă obiectivă cu 10 bpm mai mică decât frecvența cardiacă care duce la angină.

Revascularizare coronariană

Deși rolul revascularizării coronariene (Capitolul 23) în îmbunătățirea mortalității în CAD stabilă este limitat la subgrupuri de pacienți cu anatomie coronariană adecvată pentru CABG (vezi discuția anterioară), atât PCI cât și CABG sunt strategii extrem de eficiente pentru ameliorarea anginei. Cele mai bune dovezi care compară terapia medicală cu terapia medicală plus PCI la pacienții cu angină pectorală stabilă provine din studiul Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE). În acest studiu, care

a permis (în mod important) trecerea de la terapia medicală la PCI, a arătat că PCI a îmbunătățit angina pectorală mai rapid decât terapia medicală. La 1 an de la randomizare, 52% dintre pacienții randomizați pentru PCI au avut o îmbunătățire semnificativă clinic a frecvenței anginei pectorale (evaluată cu SAQ) față de 46% dintre pacienții randomizați pentru terapie medicală, ceea ce se traduce într-un număr necesar pentru tratare de 17. Ca rezultat, revascularizarea pentru angina pectorală stabilă (în absența unei revascularizări) poate avea cazuri selectate de supraviețuire recomandată inițial după angina trivasculară. terapie cu cel puțin două medicamente antianginoase.

Tratarea anginei refractare

Contrapulsatia externă îmbunătățită este cea mai frecvent - utilizată terapie mecanică pentru angina pectorală stabilă și are dovezi din mai multe registre care demonstrează beneficii în reducerea anginei. Mecanismul de acțiune este în mare parte necunoscut și, cel mai important, nu a fost (și probabil nu poate fi) testat într-o manieră oarbă, ceea ce sugerează că rezultatele acestor studii se pot datora unui efect placebo. Alte terapii mecanice, cum ar fi stimularea măduvei spinării, revascularizarea cu laser transmiodicardică, chelarea acidului etilen diamin tetra-acetic (EDTA) și reductoarele de sinus coronarian, au, de asemenea, date favorabile limitate pentru a susține utilizarea lor în reducerea anginei, dar nu au câștigat încă multă popularitate în utilizare. În ciuda prevalenței revascularizării, angina rămâne o povară substanțială în viața multor pacienți cu BC cronică. Ca atare, managementul non-intervențional adecvat al anginei continuă să fie important de studiat și înțeles, deoarece acesta are potențialul de a îmbunătăți considerabil calitatea vieții pacienților, precum și de a reduce utilizarea asistenței medicale. Pentru mai multe despre tratarea anginei refractare, vezi [capitolul 27](#).

POPULAȚII SPECIALE

Femei

Femeile sunt mai susceptibile de a prezenta CAD simptomatică la o vârstă mai înaintată decât bărbații și prezintă mai de obicei angină pectorală stabilă, spre deosebire de SCA. Învățătura tradițională este că femeile prezintă simptome atipice, cum ar fi dispneea și oboseala, și nu durerea sau constrângerea toracică tipică la efort. Deși este adevărat că angina pectorală atipică este mai des raportată la femei decât la bărbați, majoritatea femeilor încă prezintă simptome tipice.²⁵ În plus, femeile sunt mai susceptibile de a avea boli microvasculare, spre deosebire de CAD obstructivă, care este susceptibilă de revascularizare. Nu au existat diferențe substanțiale în răspunsul la terapia medicală pentru angină între bărbați și femei, fie în general (de exemplu, studiul COURAGE), fie în studiile specifice ale medicamentelor antianginoase. Cu toate acestea, femeile sunt mai predispuse decât bărbații să aibă complicații²⁶ și rezultate mai proaste pe termen lung după revascularizare.^{27,28}

vârstnici

Adulții în vârstă prezintă adesea CAD mai difuză decât pacienții mai tineri, ceea ce poate fi dificil de tratat prin revascularizare. Ca atare, terapia medicală a CAD are un rol mai proeminent la adulții în vârstă. Pacienții în vârstă au, în general, rate mai mari de evenimente (morbidity și mortalitate) și, prin urmare,

medicamentele care reduc riscul cardiovascular (de exemplu, statine) au reduceri mai mari ale riscului absolut la acești pacienți. Cu toate acestea, ei tind să fie, de asemenea, mai sensibili la evenimente adverse atât cu revascularizare (de exemplu, mai multe complicații periprocedurale) cât și cu medicamente (de exemplu, sângerare cu terapie antiplachetă dublă). În plus, datorită numărului relativ mai mare de medicamente pe care le iau adesea, adulții în vârstă sunt expuși unui risc mai mare de interacțiuni cu medicamentele și polifarmacie. Pacienții mai în vârstă sunt mai predispuși la efectele secundare ale medicamentelor, cum ar fi ortostaza și mialgiile. Ca atare, trebuie avut grijă să încercați să consolidați medicamentele (de exemplu, să alegeți un medicament în loc de două), să simplificați regimurile de medicamente (de exemplu, să alegeți medicamente o dată pe zi) și să selectați medicamentele cu risc mai mic de efecte secundare. Pacienții mai în vârstă au mai multe șanse decât pacienții mai tineri să-și reducă activitățile pentru a evita angina pectorală și, astfel, s-ar putea să nu se plângă la fel de mult de durerile toracice. În plus, pentru același grad de angină pectorală, pacienții mai în vârstă raportează o calitate mai bună a vieții, ceea ce indică faptul că au așteptări diferite cu privire la simptomele și starea lor funcțională decât pacienții mai tineri. Ca atare, este nevoie de un istoric atent al nivelului de activitate și al evitării activităților pentru a evita subtratamentul anginei, deoarece managementul medical poate încă îmbunătăți substanțial simptomele și calitatea vieții pacienților în vârstă.

Diabet

Pacienții cu diabet zaharat ([Capitolul 24](#)) reprezintă o proporție substanțială și în creștere dintre cei cu CAD stabil. Dintre cei care se prezintă cu SCA, mai puțin de 30% dintre pacienți au metabolism normal al glucozei, restul având fie diabet cunoscut sau nou diagnosticat, fie prediabet; ²⁹ aceste constatări sunt similare la pacienții cu CAD stabil. Datorită prevalenței mari a anomaliilor de glucoză, screening-ul pentru diabet cu testul hemoglobinei glicate (HbA1c) este recomandat la pacienții cu CAD. ³⁰

Există mai multe considerații importante în gestionarea - acestui grup cu risc ridicat din mai multe motive: în primul rând, prezența diabetului poate avea un impact asupra managementului CAD în sine (strategii de stratificare a riscului, management medical și opțiuni de revascularizare); și în al doilea rând, alegerile de tratament pentru gestionarea diabetului zaharat pot avea un impact asupra evenimentelor cardiovasculare.

Pacienții cu diabet zaharat (DZ) au CAD ³¹ mai extins și mai sever decât omologii lor nondiabetici și, prin urmare, strategiile de revascularizare sunt importante în acest grup de pacienți. În ciuda CAD mai extinsă și mai severă, studiile clinice anterioare nu au demonstrat niciun impact asupra mortalității sau MACE cu revascularizarea fie percutanată, fie chirurgicală față de terapia medicală optimă la pacienții cu DZ și CAD stabilă. ³² Prin urmare, deciziile privind selecția adecvată a pacientului pentru revascularizare ar trebui să fie ghidate de considerente similare la pacienții cu și fără DZ (adică boala principală stângă, boala multivasală, sarcina ischemică mare, FEVS redusă etc.). Cu toate acestea, dacă se urmărește revascularizarea, prezența DZ poate avea un impact semnificativ asupra alegerii strategiei de revascularizare. Mai exact, studiile clinice mari au demonstrat în mod definitiv superioritatea CABG față de PCI (chiar și cu stenturi cu eluție medicamentoasă [DES]) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și CAD multivesel stabil, atât în ceea ce privește rezultatele clinice (inclusiv supraviețuirea) cât și raportul cost-

eficacitate. ^{33,34}

În timp ce pacienții cu DZ au o boală coronariană mai extinsă, datele privind dacă suferă mai multă angină sunt contradictorii. Deși câteva studii mai vechi au sugerat că pacienții cu DZ au mai multe șanse de a avea ischemie asimptomatică (sau „ silențioasă ”), neuropatia autonomă diabetică fiind o posibilă explicație, ^{35 - 36} datele din studiile clinice mai actualizate și registrele observaționale mari indică faptul că există o diferență mică în gradul de ischemie silențioasă între pacienții diabetici și cei nediabetici cu CAD ³⁷⁻³⁹ și că povara anginei poate fi de fapt mai mare la pacienții cu diabet. ⁴⁰ Prin urmare, screening-ul mai agresiv pentru CAD asimptomatic la pacienții cu DZ (comparativ fără diabet zaharat) cu tehnici imagistice avansate nu este recomandat în prezent și nu s-a demonstrat că are un impact semnificativ asupra rezultatelor în studiile clinice. ⁴¹ Mai mult, managementul agresiv al anginei este cel puțin la fel de important în acest grup de pacienți. În acest scop, există considerații suplimentare în ceea ce privește alegerea medicamentelor antianginoase la pacienții cu diabet. Ca un exemplu, **p**-blocantele vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul, pot fi preferabile la pacienții cu DZ, deoarece au proprietăți antianginoase similare cu **cele p**-blocante nevasodilatatoare, dar un efect mai favorabil asupra glicemiei. ⁴²

În cele din urmă, alegerea medicamentelor pentru scăderea glicemiei poate avea un impact important asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și CAD stabil. Strategia generală de scădere agresivă a HbA1C a produs, în general, beneficii modeste (dacă există) pentru evenimentele cardiovasculare, care au apărut după mai mult de 10 ani de urmărire, și nicio reducere demonstrabilă a mortalității cardiovasculare sau de toate cauzele. ⁴³⁻⁴⁵ Cu toate acestea, în studiile clinice randomizate mari din 2015 și 2016, s-a demonstrat că mai mulți compuși ai diabetului de tip 2 reduc substanțial complicațiile cardiovasculare, inclusiv în unele cazuri mortalitatea cardiovasculară și totală. ⁴⁶⁻⁴⁸ Important este că aceste efecte au fost observate într-o perioadă de timp relativ scurtă (3-4 ani) și au fost aproape sigur mediate de alte mecanisme decât cele de scădere a glicemiei. Aceste constatări nu au fost încă încorporate în majoritatea ghidurilor de practică, iar datele din studiile viitoare sunt necesare pentru a determina dacă aceste beneficii reprezintă efecte de clasă. Cu toate acestea, deoarece boala cardiovasculară este principala cauză de deces și invaliditate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, este rezonabil să se acorde prioritate tratamentelor pentru diabet de tip 2 care s-a dovedit că reduc mortalitatea cardiovasculară și de orice cauză și previn complicațiile cardiovasculare ale diabetului de tip 2 într-un interval de timp scurt, indiferent de „eficacitatea” lor în ceea ce privește scăderea glicemiei.

CONCLUZII: DEZVOLTAREA UNUI PLAN DE ÎNGRIJIRI INDIVIDUALIZAT

Prin definiția sa, natura stabilă a CAD cronică stabilă indică - absența deteriorării recente și, prin urmare, oferă timp pentru colectarea datelor clinice adecvate pentru o analiză atentă, discuții semnificative despre opțiunile de tratament cu pacienții și luarea deciziilor în comun. După cum sa menționat anterior, obiectivele duble ale managementului sunt de a prelungi viața/prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore și de a îmbunătăți simptomele, starea funcțională și calitatea vieții. Terapia medicală optimă dirijată de ghid este fundamentul pentru atingerea ambelor obiective. Stratificarea atentă a riscului, folosind modalități neinvazive adecvate și/sau angiografia coronariană, poate ajuta la identificarea subgrupurilor de pacienți care pot beneficia de revascularizare

coronariană percutanată sau chirurgicală din motive de prognostic. În plus, o evaluare atentă și precisă a frecvenței și severității anginei pectorale și o abordare individuală a managementului simptomelor care încorporează:

printru alți factori importanți, sarcina anginoasă raportată de pacient și preferințele de tratament, este cel mai probabil să producă rezultate optime la pacienții cu CAD cronică stabilă.

Referințe

- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J: Ș -Blockade after myocardial infarct: systematic review and meta-regression analysis, *BMJ* 318:1730-1737, 1999.
- BangaloreS, Steg G, Deedwania P, et al.: Ș -Utilizarea blocantelor și rezultatele clinice în pacienții ambulatori stabili cu și fără boală coronariană, *JAMA* 308:1340-1349, 2012.
- Andersson C, Shilane D, Go AS, et al.: Ș -Blocker therapy and cardiac events among patients with newly-diagnosed coronary heart disease, *J Am Coll Cardiol* 64:247-252, 2014.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *J Am Coll Cardiol* 60:e44-e164, 2012.
- Dargie HJ, Ford I, Fox KM: Total Ischemic Burden European Trial (TIBET). Efectele ischemiei și tratamentul cu atenolol, nifedipină SR și combinația lor asupra evoluției la pacienții cu angină cronică stabilă. Grupul de studiu TIBET, *Eur Heart J* 17:104-112, 1996.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, și colab.: Efectul agenților antihipertensivi asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și tensiune arterială normală: studiul CAMELOT: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 292:2217-2225, 2004.
- Poole-Wilson PA, Lubben J, Kirwan BA și colab.: Efectul nifedipinei cu acțiune lungă asupra mortalității și morbidității cardiovasculare la pacienții cu angină pectorală stabilă care necesită tratament (trial ACTION): studiu controlat randomizat, *Lancet* 364:849-857, 2004.
- Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, și colab.: Efectele ranolazinei asupra - evenimentelor cardiovasculare recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute fără denivelare ST: trial randomizat MERLIN-TIMI 36, *JAMA* 297:1775-1783, 2007.
- Un studiu randomizat, orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienții cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE), CAPRIE Steering Committee, *Lancet* 348:1329-1339, 1996.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J și colab.: Eficacitatea și siguranța scăderii mai intense a colesterolului LDL: o meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate, *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al.: 2013 ACC/AHA Ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63(25 Pt B): 2884-22214-2889.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colab.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după - sindroame coronare acute, *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
- Exetimibe reduce evenimentele cardiovasculare la diabetici cu sindrom coronarian acut recent [articol online]. Disponibil la <http://www.medscape.com/viewarticle/850261> . Accesat 2016.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii rezultatelor cardiace, *N Engl J Med* 342:145-153, 2000.
- Spertus JA, Jones P, McDonnell M, Fan V, Fihn SD: Starea de sănătate prezice rezultatul pe termen lung la pacienții ambulatori cu boală coronariană, *Circulation* 106:43-49, 2002.
- Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC: Predictorii beneficiului calității vieții după intervenția coronariană percutanată, *Circulation* 110:3789-3794, 2004.
- Arnold SV, Morrow DA, Lei Y, et al.: Impactul economic al anginei după un sindrom coronarian acut : perspective din studiul MERLIN-TIMI 36, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2:344-353, 2009.
- Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C, Tavella R, Spertus JA: Prevalența anginei săptămânale în rândul pacienților cu angină cronică stabilă în practicile de îngrijire primară: Studiul de boală coronariană în practică generală (CADENCE), *Arch Intern Med* 169:1491-1499, 2009.
- Arnold SV, Grodzinsky A, Gosch KL și colab.: Predictors of Physician Under-recognition of Angina in ambulatoriu cu Stable Coronary Artery Disease, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* , 9:554-559, 2016.
- Nassif ME, Cohen DJ, Arnold SV și colab.: Comparatie între angina pectorală raportată de pacient cu clasa de angină atribuită de către furnizorul Canadian Cardiovascular Society înainte și după revascularizare, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 9:A11, 2016.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA și colab.: Dezvoltarea și evaluarea chestionarului de angină pectorală Seattle: o nouă măsură de stare funcțională pentru boala coronariană, *J Am Coll Cardiol* 25:333-341, 1995.
- Arnold SV, Kosiborod M, Li Y și colab.: Comparatia chestionarului Seattle Angina cu jurnalul zilnic de angină în studiul clinic TERISA, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7:844-850, 2014.
- Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire: Angina pectorală stabilă: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> . Ghidurile NICE , 2011.
- Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA și colab.: Eficacitatea ranolazinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și angină cronică stabilă conform hemoglobinei A1c, *Am Heart J* 168:457-465, 2014. e452.
- Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, et al.: Prezentarea simptomelor femeilor cu sindroame coronariene acute: mit vs realitate, *Arch Intern Med* 167:2405-2413, 2007.
- Singh M, Lennon RJ, Holmes Jr DR, Bell MR, Rihal CS: Corelates of procedural complications and a simple integer risk score for percutaneous coronary intervention, *J Am Coll Cardiol* 40:387-393, 2002.
- Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, și colab.: Angina I an după intervenția coronariană percutanată : un raport de la NHLBI Dynamic Registry, *Am Heart J* 144:826-833, 2002.
- Dey S, Flather MD, Devlin G, et al.: Registrul global al evenimentelor coronariene acute i. Diferențele legate de sex în prezentarea, tratamentul și rezultatele în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute: Registrul global al evenimentelor coronariene acute, *Heart* 95:20-26, 2009.
- Arnold SV, Lipska KJ, Li Y și colab.: Prevalența anomaliilor de glucoză printre pacienții care se prezintă cu un infarct miocardic acut, *Am Heart J* 168:466-470, 2014. e461.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD și colab.: Ghidurile ESC privind diabetul, pre-diabet și bolile cardiovasculare dezvoltate în colaborare cu EASD: Grupul de lucru pentru diabet, pre-diabet și boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD, EASD , 40373) 2013.
- Duarte R, Castela S, Reis RP și colab.: Sindromul coronarian acut într-o populație diabetică - factori de risc și caracteristici clinice și angiografice, *Rev Port Cardiol* 22:1077-1088, 2003.
- Frye RL, August P, Brooks MM, și colab.: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala arterei coronare, *N Engl J Med* 360:2503-2515, 2009.
- Influența diabetului zaharat asupra mortalității și morbidității pe 5 ani într-un studiu randomizat care compară CABG și PTCA la pacienții cu boală multivasală: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), *Circulation* 96:1761-1769, 1997.
- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet, *N Engl J Med* 367:2375-2384, 2012.
- Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ: Disfuncție autonomă și ischemie miocardică silențioasă la testarea efortului în diabetul zaharat, *Diabet Med* 7:580-584, 1990.
- Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD: Silent myocardial ischemia : role of subclinical neuropathy in patients with and without diabet, *J Am Coll Cardiol* 22:1433-1437, 1993.
- Caracciolo EA, Chaitman BR, Forman SA și colab.: Diabeticii cu boală coronariană au o prevalență a ischemiei asimptomatice în timpul testării pe bandă de alergare și a monitorizării ischemiei ambulatorie similară cu cea a pacienților nediabetici. Un studiu al bazei de date ACIP. Anchetatorii ACIP. Investigatorii pilot de ischemie cardiacă asimptomatică, *Circulation* 93:2097-2105, 1996.
- Peterson PN, Spertus JA, Magid DJ și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra stării de sănătate pe un an vine în urma sindroamelor coronariene acute, *BMC Cardiovasc Disord* 6:41, 2006.
- Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR și colab.: Evaluarea efectelor glicometabolice ale ranolazinei la pacienții cu și fără diabet zaharat în studiul randomizat controlat MERLIN-TIMI 36, *Circulation* 119:2032-2039, 2009.
- Arnold SV, Spertus JA, Lipska KJ și colab.: Asociația dintre diabetul zaharat și angina pectorală după infarct miocardic acut: analiza studiului de cohortă prospectiv TRIUMPH, *Eur J Prev Cardiol* , 2014.
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA și colab.: Rezultate cardiace după screening-ul pentru boala coronariană asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: studiul DIAD: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 301:1547-1555, 2009.
- Arnold SV, Spertus JA, Lipska KJ, și colab.: Tipul de utilizare a beta-blocantelor în rândul pacienților cu versus fără diabet după infarct miocardic, *Am Heart J* 168:273-279, 2014. e271.
- Acțiunea pentru controlul riscului cardiovascular în studiul de diabet G, Gerstein HC, Miller ME și colab.: Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T și colab.: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360:129-139, 2009.
- Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV: Urmărirea controlului glicemic și a rezultatelor cardiovasculare în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 373:978, 2015.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM și colab.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabet, *N Engl J Med* 373:2117-2128, 2015.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, și colab.: Pioglitazone after ischemic AVC or transient ischemic attack, *N Engl J Med* 374:1321-1331, 2016.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, și colab.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabet, *N Engl J Med* 375:311-322, 2016.

INTRODUCERE, 234

PROGNOSTIC GLOBAL SI IN SUBGRUPURI, 234

PROGNOSTIC ÎN SUBGRUPE, 234

Spasm coronarian, 234 femei, 235

Diabet zaharat, 235

Insuficiență renală cronică, 236

INSTRUMENTE DE EVALUAREA RISCURILOR, 236

Istoricul medical, 236

Electrocardiograma de repaus, 236

Testare la efort (test pe bandă de

alergare), 236 Ecocardiografie, 236

Scintigrafia de perfuzie de stres și

imagistica prin rezonanță

magnetică cardiacă, 237

Angiografie coronariană

computerizată, 237

Angiografie coronariană, 237

Testare genetică, 237

MODELE DE PREDICȚIE A

RISCURILOR MULTIVARIALE ÎN

BOALA CRONICĂ CORONARIANĂ, 238

Predicția riscului folosind

multivariabile

Modele, 240

Markeri noi pentru a îmbunătăți riscul

Predicție, 243 Limitări ale modelelor

actuale și

Direcții viitoare, 244

Alinierea terapiei cu riscul în stabil

Boala coronariană, 246

REZUMAT, 246

REFERINȚE, 248

INTRODUCERE

Acest capitol se concentrează pe instrumentele de evaluare a riscurilor la pacienții cu boală coronariană stabilă. În general, pacienții cu cardiopatie ischemică stabilă au un prognostic bun. Cu toate acestea, aceste date rezumă media populației, iar clinicianul poate rafina semnificativ estimarea riscului pentru individ folosind metodele descrise în acest capitol. Scopul central al evaluării riscului este de a ghida luarea deciziilor terapeutice și, în unele cazuri, evaluarea diagnostică suplimentară. Aceste evaluări diagnostice și prognostice, deși se suprapun, nu sunt identice. Evaluarea prognosticului este valoroasă deoarece riscul de evenimente recurente este strâns legat de potențialele beneficii absolute și relative ale intervențiilor terapeutice specifice. La pacienții cu boală coronariană stabilă, o estimare a riscului este la fel de esențială în management, cum ar fi identificarea candidaților pentru angiografia coronariană și revascularizare. În acest capitol vom trece în revistă markerii de prognostic individuali care sunt asociați cu rezultate adverse în boala coronariană stabilă (CAD). Vom revizui, de asemenea, modele multivariabile care încorporează mai mulți markeri pentru a estima cantitativ riscul și a examina abordările actuale pentru a potrivi terapiile cu riscul individual al unui rezultat advers.

PROGNOSTICUL GLOBAL SI PE SUBGRUPURI

Evaluarea riscului de boli cardiovasculare și prevenirea evenimentelor recurente la pacienții cu CAD stabilită reprezintă o oportunitate de câștig major pentru sănătatea publică.¹ Alinierea studiilor de diagnostic și a intervențiilor terapeutice cu riscul clinic este o piatră de temelie a prevenției secundare. Studiile epidemiologice anterioare au demonstrat că CAD stabilită este un factor de risc major pentru evenimentele incidente. De exemplu, datele din Studiul Framingham, obținute înainte de utilizarea pe scară largă a medicamentelor agresive și modificarea factorilor de risc, au relevat o rată medie anuală a mortalității de 4% la pacienții cu CAD stabilită. Terapiile și managementul actual au îmbunătățit substanțial prognosticul bolii, cu o rată anuală a mortalității de 1% până la 3% și o rată a evenimentelor ischemice majore de 1% până la 2%. În studiile clinice contemporane, pacienții cu CAD stabilită au o rată anuală a evenimentelor cardiovasculare majore de 1,2-2,4% pe an.²⁻⁴

Cu toate acestea, există o eterogenitate substanțială în ceea ce

privește riscul general în rândul pacienților cu CAD stabilă, - factorii de risc cardiovascular inițial, caracteristicile funcționale și anatomia coronariană, fiecare jucând un rol important. De exemplu, în Registrul internațional Reduction for Continued Health (REACH) – care a inclus adulți asimptomatici cu factori de risc, pacienți cu ateroscleroză stabilă și persoane cu evenimente ischemice anterioare – au fost observate variații mari ale riscului cardiovascular între subgrupuri de pacienți.⁵ Pacienții cu antecedente de evenimente ischemice la momentul inițial au avut cea mai mare rată de evenimente ischemice ulterioare (18,3%); pacienții cu boală coronariană, cerebrovasculară sau arterială periferică stabilă au avut un risc mai mic (12,2%); iar pacienții fără ateroscleroză stabilă, dar cu factori de risc au avut doar cel mai scăzut risc (9,1%) pe parcursul unei urmări de 4 ani.⁵

După cum era de așteptat, factorii de risc convenționali pentru dezvoltarea CAD⁶⁻⁷ – hipertensiune arterială,⁸ diabet zaharat,⁹ fumatul,¹⁰ hipercolesterolemie,¹¹ obezitate,¹² și istoricul familial¹³ – fiecare își păstrează valoarea de prognostic în contextul CAD stabilit. Prognosticul la pacienții cu BC stabilită este înrăutățit și la pacienții cu fracție de ejeție ventriculară stângă redusă¹⁴ de severitatea și intensitatea anginei pectorale, cu prezența dispneei¹⁵ și prin prezența bolii cu trei vase sau a bolii principale stângi.^{16,17} Estimarea riscului pe termen lung de rezultate adverse este crucială pentru aplicarea eficientă a măsurilor de prevenție secundară și prevenirea supratratamentului pacienților cu risc scăzut de rezultat advers sau subtratamentului pacienților cu risc crescut de apariție a unui rezultat advers.

Markerii individuali de prognostic care sunt asociați cu rezultate adverse în CAD stabil sunt rezumați în [Caseta 17.1](#).

PROGNOSTIC ÎN SUBGRUPE

Spasm coronarian

Deși patofiziologia este incomplet înțeleasă, factorii declanșatori cunoscuți pentru vasospasmul coronarian includ fumatul, tulburările electrolitice (potasiu, magneziu), consumul de cocaină, stimularea la rece, bolile autoimune, hiperventilația sau rezistența la insulină. Simptomele variază de la ischemia miocardică silențioasă la angină și chiar infarctul miocardic. Supraviețuirea pe termen lung este de obicei bună atât timp cât pacienții

CASETA 17.1 Stratificarea riscului pe baza testelor neinvazive

Risc ridicat (> 3% Risc anual de deces sau infarct miocardic)

1. Disfuncția ventriculară stângă severă în repaus (FEVS < 35%) nu este ușor explicată de cauze noncoronare
2. Anomalii de perfuzie în repaus care implică > 10% din miocard fără IM cunoscut anterior
3. Constatări de stres cu risc ridicat la ECG, inclusiv
 - > Depresiune de 2 mm a segmentului ST la sarcină de lucru scăzută sau care persistă în recuperare
 - Denivelarea segmentului ST indusă de efort
 - TV/FV indusă de efort
4. Disfuncție severă a VS indusă de stres (vârful FEVS la efort < 45% sau scădere a LVEF cu stres > 10%)
5. Anomalii de perfuzie induse de stres care îngreunează > 10% miocard sau scoruri segmentare de stres indicând mai multe teritorii vasculare cu anomalii
6. Dilatarea VS indusă de stres
7. Anomalii inductibile de mișcare a peretelui (care implică mai mult de două segmente sau două paturi coronare)
8. Anomalii de mișcare a peretelui care se dezvoltă la doze mici de dobutamină (< 10 mg/kg/min) sau la o frecvență cardiacă scăzută (< 120 bătăi/min)
9. CAD obstructivă multivasală (> 70% stenoză) sau stenoză principală stângă (> 50% stenoză) pe CCTA

Risc intermediar (1-3% risc anual de deces sau infarct miocardic)

1. Disfuncția VS în repaus ușoară până la moderată (FEVS de 35-49%) nu este ușor explicată de cauze noncoronare
2. Anomalii de perfuzie în repaus care implică 5-9,9% din miocard la pacienții fără antecedente sau dovezi anterioare de IM
3. Depresiunea segmentului ST > 1 mm care apare cu simptome de efort
4. Anomalii de perfuzie induse de stres care îngreunează 5-9,9% din scorurile miocardului sau segmentele de stres (în mai multe segmente) indicând un teritoriu vascular cu anomalii, dar fără dilatare VS
5. Anomalii mici de mișcare a peretelui care implică unul până la două segmente și doar un pat coronarian
6. CAD cu un singur vas cu > 70% stenoză sau stenoză moderată CAD (50-69% stenoză) în două sau mai multe artere pe CCTA

Risc scăzut (< 1% Risc anual de deces sau infarct miocardic)

1. Scor pe bandă de alergare cu risc scăzut (scor > 5) sau fără noi modificări ale segmentului ST sau simptome de durere toracică induse de efort atunci când atingeți niveluri maxime de efort
2. Defect normal sau mic de perfuzie miocardică în repaus sau cu stres care îngreunează < 5% din miocard*****
3. Stres normal sau nicio modificare a anomaliilor limitate de mișcare a peretelui de repaus în timpul stresului
4. Nicio stenoză coronariană > 50% pe CCTA

sunt pe antagoniști de calciu și evită fumatul. ¹⁸⁻¹⁹ Incidența morții cardiace în rândul pacienților cu spasm coronarian este de până la 10% pe parcursul a 3 ani de urmărire. ¹⁹ Prognosticul anginei vasospastice depinde de amploarea CAD subiacentă și de activitatea bolii (frecvența și durata episoadelor spastice) - cantitatea de miocard cu risc - și prezența unor tahiaritmii ventriculare severe sau a blocului atrioventricular avansat în timpul ischemiei. ²⁰ Prognosticul vasospasmului poate fi mai bun la pacienții japonezi decât la pacienții de ascendență europeană - potențial datorită diferențelor dintre caracteristicile inițiale - determinarea persoanelor cu boală mai puțin severă - și mai puțini pacienți de ascendență japoneză cu spasm coronarian multivasal și/sau funcție ventriculară stângă redusă.

^{20a}

Femei

Boala cardiovasculară rămâne principala cauză de deces la femei și este responsabilă pentru 42% din decesele premature la femeile sub 75 de ani. ²¹ Deși boala coronariană se dezvoltă cu 5-10 ani mai târziu la femei decât la bărbați, iar femeile au fost istoric mai expuse unui risc mai scăzut de CAD, date mai recente indică faptul că prevalența evenimentelor cardiace la bărbați este în scădere, în timp ce femeile se confruntă cu o creștere a evenimentelor cardiace, inclusiv infarctul miocardic. ²² Femeile au fost subreprezentate în studiile clinice cardiovasculare până în prezent, reprezentând 30% din participanții la studiile efectuate începând cu 2006, diminuând astfel calitatea bazei de dovezi disponibile pentru a ghida terapia. Recunoașterea din ce în ce mai mare a bolilor de inimă la femei este probabil să stimuleze cercetări suplimentare cheie în următorii ani. ²³ Scăderea considerabilă a mortalității cauzate de CAD este cauzată în principal de îmbunătățirea factorilor de risc la nivel de populație și de îmbunătățirea prevenției primare și secundare. ²⁴⁻²⁶

Deși factorii de risc pentru CAD la femei și bărbați sunt similari, distribuția lor diferă în timp și între regiuni. Fumatul pare să fie asociat cu un risc relativ mai mare de CAD la femei decât la bărbați, ²⁷ iar prevalența hipertensiunii crește mai mult odată cu vârsta la femei decât la bărbați, ducând la rate mai mari de accident vascular cerebral, hipertrofie a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă diastolică. ²⁸ Diabetul este asociat cu un risc mai mare de CAD la femei decât la bărbați. ²⁹ Anterior, se credea că estrogenii circulanți au un efect benefic asupra riscului de CAD, dar administrarea de hormoni exogeni nu a condus la un efect similar. ³⁰

Femeile și bărbații de toate vârstele care se prezintă cu angină stabilă au crescut mortalitatea coronariană în raport cu populația generală și mai multe studii au indicat prejudecăți legate de gen în îngrijirea bolilor coronariene acute și cronice. ³¹ Cu toate acestea, într-o populație internațională prospectivă mare (CLARIFY) de pacienți în ambulatoriu cu CAD STABIL, ratele - rezultatelor clinice cardiovasculare au fost similare între bărbați și femei la o urmărire de 1 an. ³²

*****Deși datele publicate sunt limitate, pacienții cu aceste constatări probabil nu vor fi expuși unui risc scăzut fie în prezența unui scor cu risc ridicat pe banda de alergare, fie a unei disfuncții severe a VS în repaus (FEVS < 35%).

CAC, calciu din artera coronariană; CAD, boala coronariană; CCTA, angiografie coronariană computerizată; ECG, electrocardiogramă; VS, ventricular stâng; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; FV, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară.

Modificat din Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, și al Colegiului American al Medicilor, Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Asociația Preventivă, Asociația Cardiovasculară și Asociația de Prevenție, Asociația Cardiovasculară și de Prevenție, Societatea de Nursing-ul Chirurgii toracice. *Circulație*. 2012;e354-471.

Diabet zaharat (vezi [capitolul 24](#))

Diabetul zaharat dublează riscul de complicații cardiovasculare majore la pacienții cu și la pacienții fără boală cardiovasculară stabilită,^{5,33} astfel încât majoritatea pacienților cu diabet mor din cauza bolilor cardiovasculare.³⁴ Pacienții cu angină pectorală și diabet zaharat de tip 2 concomitent au adesea CAD mai difuză și mai extinsă în comparație cu cei fără diabet zaharat de tip 2.³⁵ În plus, pacienții cu CAD și diabet zaharat de tip 2 pot avea și a

sarcina mai mare a anginei care duce la o agravare a prognosticului.³⁵ Dacă diabetul zaharat este însoțit de alți factori de risc coronarian sau de leziuni ale organelor țintă, pacientul este considerat a fi expus unui risc foarte mare și sunt justificate eforturi maxime de prevenire.³⁶ Controlul factorilor de risc pare a fi eficient în prevenirea viitoarelor evenimente cardiovasculare adverse majore la pacienții cu CAD stabil și diabet zaharat.³⁷ Manifestările clinice ale bolilor cardiovasculare la pacienții diabetici sunt similare cu cele la pacienții nediaabetici. În special, angina, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă sunt cele mai proeminente manifestări clinice la pacienții cu diabet și tind să apară la o vârstă mai fragedă. Evaluarea cardiacă a ischemiei simptomatice la pacienții diabetici trebuie să urmeze aceleași indicații ca și la pacienții fără diabet. Studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes a arătat că pacienții cu CAD și diabet aveau același risc de evenimente cardiovasculare și de mortalitate, indiferent dacă prezentau sau nu simptome de angină pectorală.³⁸ Prin urmare, gestionarea CAD la acești pacienți nu ar trebui să fie bazată exclusiv pe prezența sau absența simptomelor anginoase. Cu toate acestea, screening-ul de rutină pentru boli cardiovasculare la pacienții asimptomatici nu este recomandat în prezent.³⁶ Gradul mai mare de încărcare a plăcii, împreună cu comorbiditatea (de exemplu, insuficiență renală) și vasele distale mai mici la pacienții cu diabet zaharat influențează prognosticul și pot ghida alegerea strategiei de revascularizare coronariană.^{39, 40}

Insuficiență renală cronică

Boala renală cronică este un factor de risc pentru CAD și are un impact major asupra rezultatelor și deciziilor terapeutice în CAD stabilă. Există mai mulți factori de risc la pacienții cu boală cronică de rinichi care interacționează cu managementul medical și diagnostic al CAD stabil și accelerează dezvoltarea CAD. Mortalitatea prin boli cardiovasculare este crescută la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, de aceea acești pacienți trebuie monitorizați pentru simptome care sugerează CAD. La pacienții cu CAD, riscul de moarte subită cardiacă este crescut cu 11% pentru fiecare scădere de 10 ml/min a ratei de filtrare glomerulară.⁴¹ Imagistica de perfuzie miocardică are valoare prognostică la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care sunt asimptomatici pentru CAD, deși screening-ul pentru - pacienții asimptomatici nu este în prezent în uz clinic de rutină.^{42,43} Evaluarea suspectului de CAD la pacienții simptomatici cu boală renală urmează aceleași modele ca și la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, prezența funcției renale afectate crește probabilitatea pretest de CAD la pacienții care raportează durere toracică, iar rezultatele testelor neinvazive trebuie interpretate în consecință. În plus, utilizarea agentului de contrast iodată trebuie redusă la minimum la pacienții cu insuficiență renală preterminală și la pacienții dializați cu producție de urină păstrată, pentru a preveni nefropatia indusă de contrast. În mod similar, trebuie acordată o atenție deosebită medicamentelor care sunt eliminate renal și care pot necesita o ajustare sau o înlocuire a dozei.

Aceleași opțiuni de tratament trebuie inițiate la pacienții cu CAD cu sau fără insuficiență renală. Astfel, trebuie inițiat tratamentul pentru modificarea riscului.⁴⁴ Cu toate acestea, - ratele mortalității și riscul de complicații sunt ridicate la acest tip de pacienți în comparație cu cei fără insuficiență renală.⁴⁵ În general, intervenția chirurgicală de bypass coronarian este asociată cu o mortalitate mai mare prin procedura și o probabilitate mai mare de hemodializă la pacienții nedependenți de hemodializă după revascularizare, în timp ce studiile

disponibile sugerează o tendință spre o supraviețuire mai bună pe termen lung, în comparație cu intervenția coronariană percutană (PCI).^{46, 47}

INSTRUMENTE DE EVALUAREA RISCURILOR

Istoricul medical (vezi [capitolul 7](#))

Abordarea pacientului cu CAD stabilă începe cu istoricul medical, în care mai multe variabile pot oferi informații importante de prognostic și pot servi ca un gardian eficient. Descoperirile suplimentare de insuficiență cardiacă sau - ateroscleroză în paturile vasculare noncoronare sunt asociate cu un prognostic mai prost. Modelele tradiționale au estimat probabilitatea de CAD obstructivă mai degrabă decât riscul de evenimente clinice.⁴⁸ Modelul și durata durerii toracice și frecvența durerii toracice, pe lângă factorii tradiționali de risc pentru ateroscleroză, conferă informații de prognostic.⁴⁹⁻⁵¹ Într-un studiu publicat în 2015, un model bazat pe istoricul medical a fost capabil să identifice majoritatea pacienților cu risc scăzut (1%) de evenimente clinice viitoare (infarctul miocardic și deces) pe parcursul a 3 ani de urmărire.⁵⁰

Electrocardiograma de repaus (vezi [capitolul 10](#))

O electrocardiogramă normală de repaus (ECG) este frecventă la pacienții cu CAD stabilă și poate ajuta clinicianul în diagnosticul diferențial și definirea mecanismelor durerii toracice. Pacienții cu angină pectorală stabilă cu un ECG anormal prezintă un risc mai mare de rezultate adverse decât cei cu un ECG normal. Un ECG normal de repaus sugerează o funcție normală a ventriculului stâng subiacent, în timp ce prezența unui bloc de ramură stângă pe un ECG este asociată cu boala multivesel, funcția ventriculară stângă afectată și un prognostic mai prost. Dovezile ECG ale disfuncției ventriculare stângi (bloc de ramură stângă, întârzieri nespecifice ale conducerii intraventriculare) este, de asemenea, un indicator bine caracterizat al prognosticului advers și crește probabilitatea viitoarelor evenimente cardiace de aproape două ori până la patru ori.⁵²

Testare la efort (test pe bandă de alergare) (vezi [capitolul 10](#))

ECG de efort este un instrument important pentru stratificarea riscului la pacienții cu CAD stabilă. Capacitatea de efort este măsurată prin durata maximă a exercițiului, volumul de muncă și nivelul echivalent metabolic. Capacitatea maximă de efort este unul dintre cei mai puternici markeri de prognostic și nu există diferențe majore între variabilele specifice utilizate pentru măsurarea capacității de efort. Informațiile de prognostic sunt încorporate în scorul pe banda de alergare Duke, care este bine validat, iar pacienții cu un test normal pe bandă de alergare au un prognostic excelent.⁵³ Scorul pentru banda de alergare Duke clasifică pacienții în trei grupuri de risc: scăzut, moderat și ridicat. Mortalitatea medie anuală este de 0,25% în grupul cu risc scăzut și de 5% în grupul cu risc ridicat.⁵³ Cicloergometria este o alternativă la testarea benzii de alergare și este utilizată pe scară largă în Europa. Intensitatea de lucru poate fi ajustată în funcție de variațiile rezistenței și ratei de ciclu și este de obicei calculată în wați.

Ecocardiografie (vezi [capitolul 11](#))

Ecocardiografia are o serie de utilizări în boala cardiacă ischemică, inclusiv diagnostic, stratificarea riscului și luarea deciziilor clinice. Indicii cantitativi ai funcției sistolice globale și

regionale sunt, de asemenea, valoroși în descrierea funcției

ventriculare stângi, determinarea prognosticului și evaluarea rezultatului tratamentului. Măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng este utilă pentru stratificarea riscului și este un predictor puternic al rezultatelor adverse. Frația redusă de ejeție a ventriculului stâng este asociată cu un risc ridicat de deces cardiovascular. ⁵⁴ Ecocardiografia este, de asemenea, importantă pentru excluderea altor afecțiuni, cum ar fi boala cardiacă valvulară semnificativă, hipertensiunea pulmonară sau cardiomiopatia hipertrofică. Introducerea măsurării forței longitudinale globale poate completa măsurarea tradițională a fracției de ejeție în viitor, deoarece valoarea prognostică a deformării longitudinale globale pare a fi superioară celei a fracției de ejeție pentru precizarea evenimentelor cardiace adverse majore. ⁵⁵

Sensibilitatea ecocardiografiei de stres este în medie de aproximativ 88% (interval, 76-94%), iar specificitatea acesteia este de 83% pentru detectarea ischemiei miocardice la pacienții cu BC stabilă și poartă informații de prognostic. ^{48, 56} Cu toate acestea, performanța de diagnosticare depinde de abilitățile operatorului pentru a obține o calitate bună a imaginii (imaginile adecvate pot fi obținute în mod normal la mai mult de 85% dintre pacienți, iar testul este foarte reproductibil). Precizia ecocardiografiei de stres este în concordanță cu imagistica de perfuzie cu radionuclizi miocardici de stres. ⁴⁸ Un rezultat normal prevestește un prognostic bun, în timp ce un rezultat anormal indică un risc crescut de evenimente cardiace. ⁵⁷

Scintigrafia de perfuzie de stres și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (vezi capitolele 12 și 13)

Imagistica de perfuzie miocardică folosind tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) este un instrument util în stratificarea riscului la pacienții cu CAD STABIL. ⁵⁸ Pe de o parte, în rândul persoanelor cu CAD stabilă și cu un rezultat imagistic de stres normal, rata anuală a mortalității cardiace și a infarctului miocardic este similară cu populația generală. ³¹ Pe de altă parte, defectele de perfuzie reversibile induse de stres mai mari de 10% din totalul miocardului sunt asociate cu un prognostic slab. ^{59, 60} Cu toate acestea, imagistica de perfuzie miocardică are o sensibilitate limitată pentru detectarea CAD cu risc ridicat, dar o rezervă globală normală de flux coronarian (CFR) pare să fie utilă în excluderea prezenței CAD cu risc ridicat pe ^{angiografie}^{61, 62} prognostic în timpul urmăririi de până la 5 ani. ⁶³ Din punct de vedere mecanic, un CFR redus duce la un prognostic mai rău fie printr-un defect focal sever și prin riscul său viitor de ruptură a plăcii cu un sindrom coronarian acut, fie printr-o reducere globală a fluxului care servește ca marker pentru boala difuză și povara generală a CAD. ⁶³

Dovezile cu privire la valoarea prognostică a rezonanței magnetice cardiace de stres și a rezultatului sunt mai limitate, dar, în general, sunt împărtășite aceleași principii ca și pentru SPECT. Astfel, anomalii reversibile ale peretelui induse de stres mai mari de 10% din ventriculul stâng sunt asociate cu o situație cu risc ridicat (Fig. 17.1). ⁶⁴

Angiografie coronariană computerizată (vezi capitolul 13)

Angiografia coronariană neinvazivă tomografie computerizată (CTA) este foarte sensibilă în detectarea CAD obstructivă, dar este limitată în valoarea sa predictivă pozitivă. Prin urmare, în prezent, puterea CTA este capacitatea sa de a exclude CAD semnificativ cu o valoare predictivă negativă ridicată. În plus, CTA nu evaluează semnificația funcțională a leziunilor

vizualizate și adesea duce la o evaluare ulterioară fie prin teste de stres, fie prin angiografie invazivă; sau ambele. ⁶⁵ Cu toate acestea, noi tehnologii cu CTA sunt acum disponibile pentru a estima semnificația funcțională a fluxului individual de leziuni coronariene (rezervă de flux fracțional). ^{66,67}

Stratificarea riscului utilizând CTA este bine stabilită și studii internaționale prospective mari multicentre au demonstrat că amploarea și severitatea CAD sunt asociate cu mortalitatea de orice cauză și au demonstrat valoarea prognostică independentă atât a CAD obstructivă, cât și a neobstructivă prin CTA. ⁶⁸ Cu toate acestea, rata evenimentelor clinice este foarte scăzută în absența oricărei plăci coronare sau cu placă, dar fără stenoză (Fig. 17.2). ^{65, 68-71}

Angiografia coronariană (vezi capitolul 14)

Angiografia coronariană oferă informații importante atât în diagnosticul CAD, cât și în evaluarea riscului de evenimente cardiovasculare. În situația de angină stabilă, angiografia coronariană oferă informații despre numărul de vase implicate. ⁷² Severitatea este evaluată prin numărul total de leziuni, localizarea leziunii, severitatea și gradul de implicare a vaselor ramificate. ³¹

Clasificarea bolii în CAD simplu, dublu sau triplu sau principal stâng este cea mai utilizată și poate fi tradusă în informații de prognostic (Fig. 17.3). Scorul SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) extinde această clasificare simplă, oferă o evaluare detaliată a riscului a severității CAD epicardice și a fost validat. ^{16, 17}

Angiografia nu este întotdeauna suficientă pentru a caracteriza ateroscleroza coronariană și, prin urmare, tehnicile imagistice invazive avansate, cum ar fi ecografia intravasculară și tomografia cu coerență optică, evoluează ca instrumente suplimentare, dar până în prezent nu s-au tradus în informații de prognostic la pacienții cu CAD stabilă. ^{72, 73}

Semnificația funcțională a unei stenoze poate fi măsurată prin rezerva fracțională de flux (FFR). FFR este calculată ca raportul dintre presiunea coronară distală și presiunea aortică măsurată în timpul hiperemiei maxime. O valoare normală pentru FFR (> 0,80) indică faptul că o stenoză nu limitează fluxul și, prin urmare, prognosticul este excelent (< 1% risc de eveniment cardiovascular). ⁷⁴

Testare genetică (vezi capitolul 3)

Cunoscute de mult ca fiind o afecțiune ereditară, analizele genetice au validat mai mult de 50 de loci din genom care sunt legați în mod independent de riscul de boală coronariană. ⁷⁵ Un scor de risc genetic bazat pe o combinație de 27 de astfel de variante a fost demonstrat recent că prezice riscul de evenimente coronariene recurente la participanții din studiile clinice CARE (Cholesterol and Recurrent Events) și PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarct) 22. ⁷⁶ De exemplu, cei din chintila superioară a scorului de risc genetic au avut un hazard ratio de 1,81 (interval de încredere 95% [IC] 1,22-2,67) pentru evenimentele incidente. Mai mult, s-a observat o reducere sporită a riscului relativ și absolut cu statine/terapie cu statine de intensitate mai mare în cadrul acestui subgrup. Această descoperire a condus la ipoteza că identificarea pacienților cu risc genetic crescut poate permite o terapie adaptată.

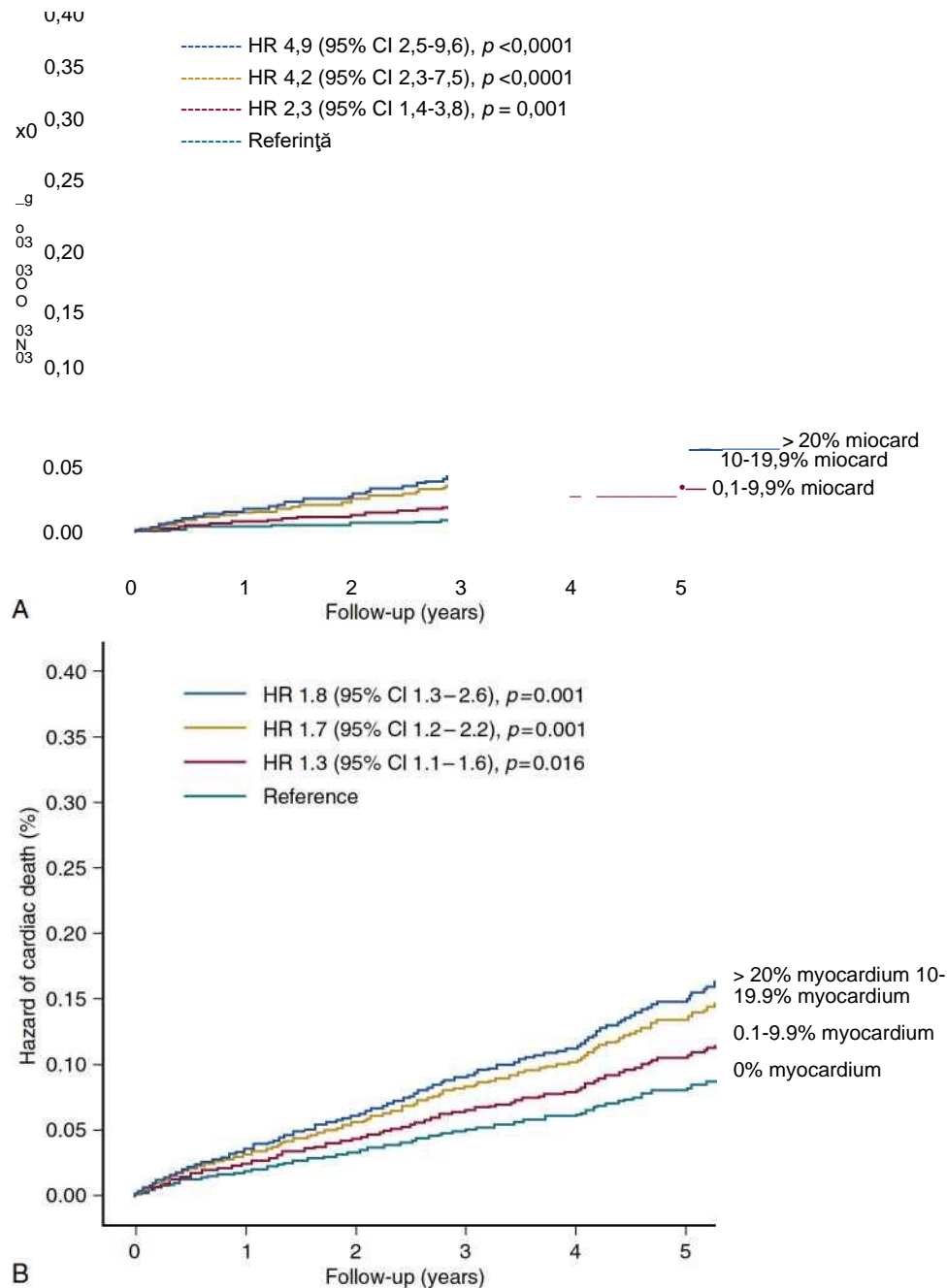


FIG. 17.1 Risk-adjusted hazard of events by percent myocardium abnormal on vasodilator stress Rb-82 PET. Hazard of (A) cardiac death (6037 patients, 169 cardiac deaths) and (B) all-cause death (7061 patients, 570 all-cause deaths) was lowest in patients with normal PET myocardial perfusion imaging and increased gradually in patients with minimal, mild, moderate, and severe degrees of scan abnormality. *CI*, Confidence interval; *HR*, hazard ratio; *PET*, positron emission tomography. (Modified from Dorbala S, Di Carri MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:176.)

0% miocard

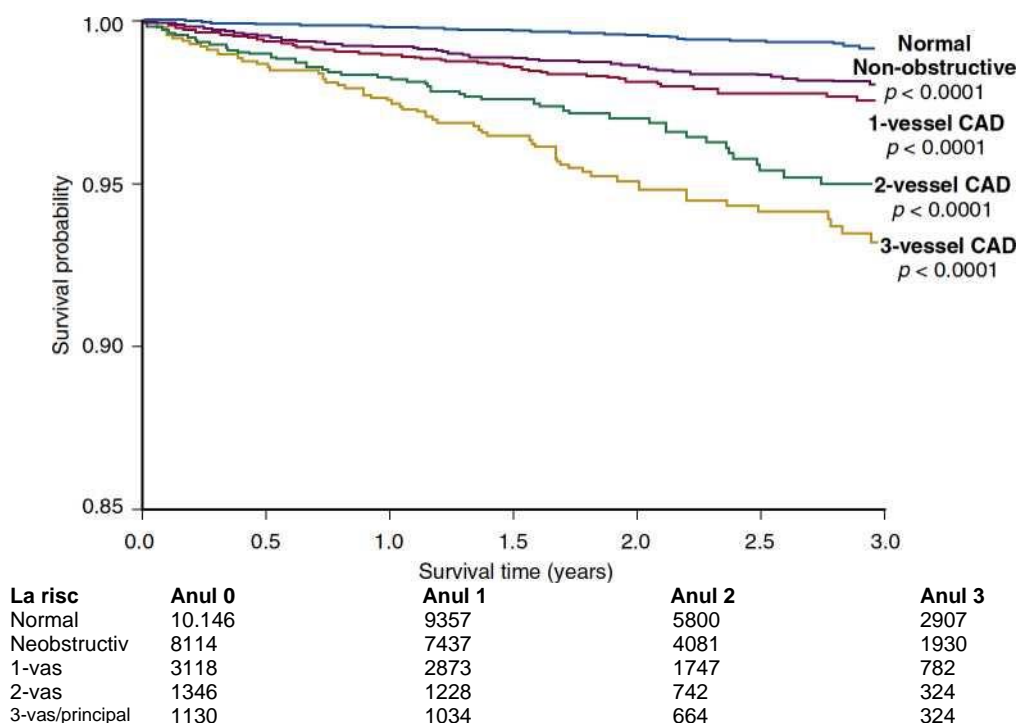
MODELE DE PREDICȚIE A RISCURILOR MULTIVARIALE ÎN BOALA CRONICĂ CORONARIANĂ

Metodele informale de predicție a riscurilor, cum ar fi identificarea semnelor clinice, simptomelor sau biomarkerilor asociați cu rezultate adverse, au fost de multă vreme aplicate în tratamentul CAD cronic pentru a identifica persoanele care ar putea beneficia de o terapie mai intensivă.¹⁵ Cu toate acestea, metodele informale de stratificare a riscului sau utilizarea markerilor unici pentru a prezice riscul au dezavantaje semnificative. În primul rând, ratele observate ale rezultatelor adverse pot varia substanțial între indivizii care au un marker de

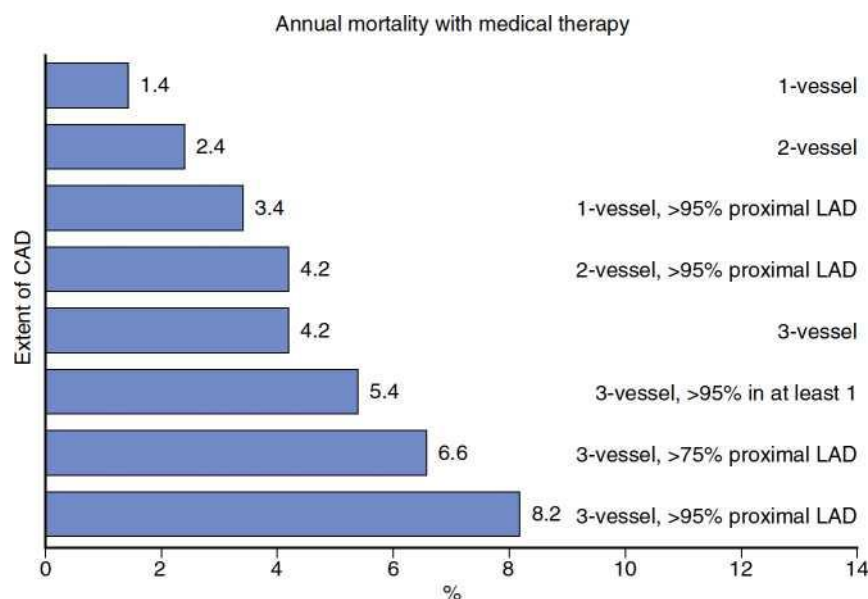
prognostic asociat cu rezultate adverse datorită prezenței altor factori de risc observați și neobservați. De exemplu, atât vârsta, cât și prezența unor boli similare, cum ar fi diabetul și insuficiența cardiacă, influențează prognosticul pacienților cu CAD cronică.⁷⁷ În al doilea rând, capacitatea clinicienilor de a estima probabilitatea rezultatelor pacienților folosind semne și simptome clinice poate fi slab legată de riscul observat de pacienți de rezultate adverse.⁷⁸

Scorurile globale de risc care estimează cantitativ riscul absolut al pacienților de rezultate folosind mai multe variabile pot evita aceste dezavantaje. Scorurile cantitative de risc pot permite medicilor să prezică riscul absolut al pacienților de

rezultate adverse folosind informații mai mari și cu o mai mare coerență decât



SMOCHIN. 17.2 Supraviețuirea Kaplan-Meier de 3 ani neajustată pentru toate cauzele în funcție de prezența, amploarea și severitatea CAD de către CCTA. Observați relația doză-răspuns a mortalității cu un număr tot mai mare de vase cu CAD obstructivă. CAD, Boala coronariană; CCTA, angiografie coronariană computerizată. (Modificat din Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Diferențele legate de vârstă și sex în riscul de mortalitate pentru toate cauzele, bazate pe rezultatele angiografiei coronariene computerizate, rezultate din International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23. 2011;58:849.)



SMOCHIN. 17.3 Rata mortalității cardiace la pacienții aflați sub tratament medical cu diferite grade de boală coronariană definită angiografic. LAD, stanga anterior descendentă. (Modificat de la Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 Ghidurile ESC privind managementul bolii coronariene stabile: grupul operativ pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J. 2013; 34:2949-3003; și al evoluției Nelson, Mark DB RM, CL, et al. terapia pentru boala coronariană. Rezultate inițiale din epoca angioplastiei coronariene .

un singur semn sau simptom.¹⁵ Într-adevăr, utilizarea modelelor de predicție a riscurilor multivariabile pentru a ghida terapia pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare a devenit obișnuită și a fost în centrul cercetării intensive în ultimele două decenii.⁷⁹

Modelul de risc de boală coronariană Framingham a fost aplicat pe scară largă pentru a prezice riscul de boală coronariană în rândul persoanelor fără boală cardiovasculară⁷⁹ și a fost extins recent la predicția evenimentelor cardiovasculare, inclusiv accidentul vascular cerebral.⁸⁰ Pentru liniile directoare din 2013

ale Asociației Americane a Inimii/Colegiului American de Cardiologie (AHA/ACC) privind inițierea terapiei cu statine, ecuațiile Pooled Cohort au fost dezvoltate pentru a prezice riscul cardiovascular și a identifica persoanele cu risc mai mare de 7,5%

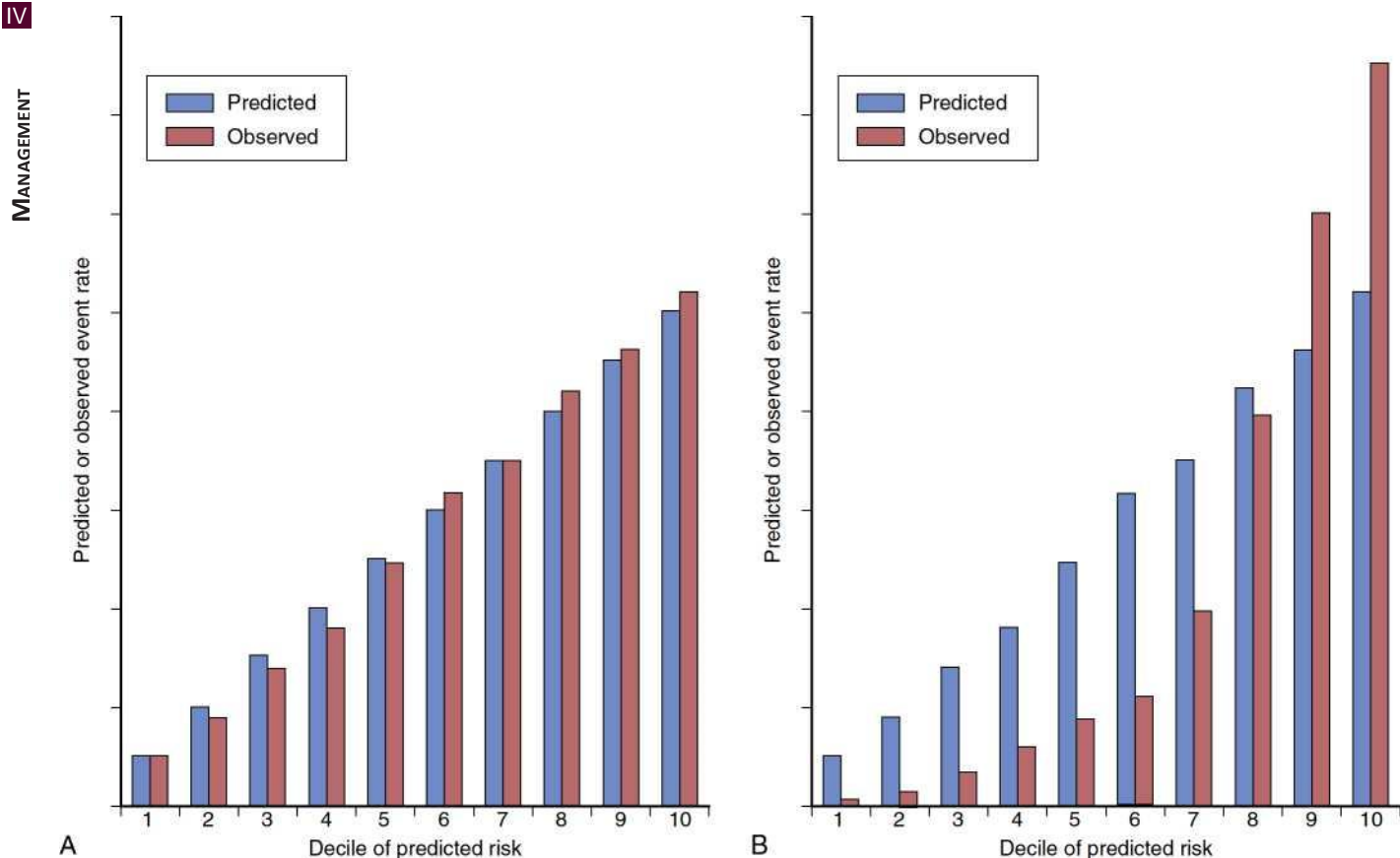


FIG. 17.4 Examples of models which are (A) well calibrated and discriminatory and (B) discriminatory but not well calibrated. (Modified from Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010;121:1768-1777.)

a unui eveniment cardiovascular grav aterosclerotic (moarte cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) de peste 10 ani pentru inițierea potențială a terapiei cu statine.^{11, 81} În Regatul Unit, scorul QRISK2 a fost dezvoltat pentru a prezice riscul unui eveniment cardiovascular și a fost, de asemenea, încorporat în ghidurile Institutului Național pentru Sănătate și Îngrijire Excelență pentru inițierea terapiei cu statine.⁸² O analiză sistematică din 2011 privind predicția riscului cardiovascular a identificat mai mult de o sută de modele de risc diferite care urmăresc să prezică bolile cardiovasculare incidente.⁸³

Spre deosebire de cercetarea intensivă a modelelor de risc pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare, cercetarea privind predicția riscului de boli cardiovasculare în rândul persoanelor cu CAD cronică a fost limitată.¹⁵ Deși AHA/ACC 2014⁴⁸ și ghidurile Societății Europene de Cardiologie din 2013³¹ privind tratamentul bolii coronariene stabile recomandă evaluarea riscului pacienților, nici nu recomandă un model de evaluare a riscului multivariabil, așa cum fac ghidurile AHA/ACC din 2013 pentru inițierea terapiei cu statine cu ecuațiile Pooled Cohort,¹¹ probabil din cauza lipsei unui scor global de risc stabilit. Această secțiune va trece în revistă cercetarea relativ limitată privind modelele de predicție a riscurilor multivariabile în CAD cronică, inclusiv modelele actuale de risc multivariabile care utilizează factori de risc tradiționali, cercetarea unor markeri noi pentru a îmbunătăți predicția riscului și limitările modelelor actuale de predicție a riscului în CAD cronică.

Predicția riscului folosind modele multivariabile

Deși au fost dezvoltate numeroase metode statistice pentru a

caracteriza modelele de predicție a riscului, acestea pot fi caracterizate în linii mari prin măsuri de calibrare și discriminare.⁷⁹ Calibrarea se referă la capacitatea modelelor de a prezice cu exactitate riscul unui eveniment observat pe o perioadă de urmărire. De exemplu, dacă un model estimează că riscul unui eveniment într-un grup de participanți este de 7% într-o anumită perioadă de urmărire, în timp ce doar 3,5% dintre participanți au de fapt un eveniment, modelul ar fi considerat slab calibrat. Calibrarea poate fi evaluată prin împărțirea participanților în subgrupuri (adesea zecimi de participanți) și comparând riscul prezis din fiecare subgrup cu riscul observat. Calibrarea este adesea cuantificată folosind statistica Hosmer-Lemeshow chi-pătrat, care, dacă este semnificativă ($p < 0,05$), indică o lipsă de calibrare. Discriminarea, spre deosebire de calibrare, se referă la capacitatea modelelor de a discrimina cazurile viitoare de noncazuri. Este adesea cuantificată folosind statistica C, care se referă la probabilitatea ca un caz selectat aleatoriu să aibă un risc prezis mai mare decât un noncaz. Un model de risc poate fi discriminatoriu, dar nu bine calibrat, așa cum ilustrează Fig. 17.4.⁷⁹

modele multivariabile de predicție a riscului în CAD, au fost raportate în mod inconsecvent măsuri cantitative de discriminare și calibrare (Tabelul 17.1).^{15, 31, 39, 77, 84, 88} De exemplu, unul dintre primele modele multivariabile care au fost dezvoltate pentru pacienții cu CAD, publicat în 1988, a fost un scor de risc dezvoltat dintr-o bază de date cu toți pacienții supuși cateterismului cardiac la Duke.³¹ Selecția în trepte a fost utilizată pentru a identifica predictorii semnificativi ai riscului de deces sau infarct miocardic pe o perioadă medie de 22 de luni de urmărire, cu fracția de ejeție, numărul de vase afectate, stenoza principală stângă, scorul anginei, vârsta și sexul incluse în

modelul final. Setul de date a fost împărțit în

TABELUL 17.1 Modele de predicție a riscurilor multivariabile folosind factori de risc tradiționali dezvoltați pentru prezicerea evenimentelor în CAD stabil

NUMELE MODELULUI (AUTOR)	AN PUBLICARE	ENDPOINT(E)	POPULAȚIA	VARIABLE PREDICTOR	DISCRIMINARE	CALIBRAREA	VALIDAT ÎNTR-O COORTA EXTERNĂ?	VALIDAT DE CERCETĂTORI EXTERNI?	ALTE LIMITĂRI
Duke (Califf și colab.)	1988	Moartea și IM nefatal	5886 de participanți cu CAD	Caracteristici demografice și clinice	Neevaluat	Evaluat vizual prin curbele KM	Nu	Nu	Centru unic, referință 1971
LIPID (Marschner și colab.)	2001	Moartea CHD și IM nefatal	8557 de participanți cu CAD stabil și antecedente de infarct miocardic	Caracteristici demografice și clinice	Evaluat vizual	Evaluat vizual	Nu	Da, C-statistic = 0,61 ²⁵	Linia de referință 1990
TIBET (Daly et al.)	2003	Moarte cardiacă, IM nonfatal, angină instabilă	682 de participanți cu angină stabilă	Variabile demografice, clinice și neinvazive ale testului	Neevaluat	Neevaluat	Nu	Nu	Linia de referință înainte de 1995
ACȚIUNE (Clayton și colab.)	2005	Moarte, IM sau accident vascular cerebral	1063 de participanți cu angină pectorală stabilă	Variabile demografice, clinice și neinvazive ale testului	Evaluat vizual	Evaluat vizual	Nu	Nu	Linia de referință 1996
Comitatul Olmsted (Miller și colab.)	2005	1. Moarte 2. Moartea cardiacă 3. Moartea cardiacă sau IM nefatal	3546 de participanți trec prin teste de stres pentru CAD	Variabile demografice și clinice	Neevaluat	Neevaluat	Nu	Nu	Linia de referință 1987
Euro Heart Angina (Daly și colab.)	2006	1. Moartea și IM nefatal 2. Eveniment cardiovascular	3031 de participanți cu angină pectorală stabilă	Variabile clinice și de testare	C-statistic = 0,74	Neevaluat	Nu	Nu	
PACE (Hsia și colab.)	2008	Moarte subită cardiacă	8290 de participanți cu CAD stabil	Variabile demografice, clinice și de testare	C-statistic = 0,71	Neevaluat	Nu	Nu	
Ducele SCD (Atwater și colab.)	2009	Moarte subită cardiacă	37.258 de participanți cu CAD angiografică	Variabile demografice, clinice și de testare	C-statistică = 0,75	Evaluat vizual	Da, C-statistic = 0,64	Nu	Linia de referință 1985
VILCAD (Goliasch și colab.)	2012	Moarte	547 de participanți cu CAD stabil	Variabile demografice, clinice și de testare	C-statistică = 0,77	Neevaluat	Da, C-statistic = 0,73	Nu	
EUROASPIRE (De Bacquer și colab.)	2013	Moartea cardiovasculară	5216 participanți cu CAD	Variabile demografice, clinice și de testare	Nu	Nu	Nu	Nu	Linia de referință 1995
EUROPA (Battes et al.)	2013	1. Moartea cardiovasculară 2. Moarte cardiovasculară, IM nefatal și stop cardiac Alte puncte finale	12.218 participanți cu CAD stabil	Variabile demografice și clinice	C-statistic = 0,70	Evaluat vizual	Nu	Nu	
CALIBER (Rapsomaniki și colab.)	2014	1. Moarte 2. Deces CAD sau IM nefatal	102.023 de participanți cu CAD	Variabile demografice și clinice	C-statistică = 0,81	Evaluat vizual	Da, C-statistic = 0,74	Nu	

CAD, boala coronariană; CHD, boală coronariană; KM, Kaplan-Meier; IM, infarct miocardic.

NOTĂ : PRAKASH ȘI COLAB. : scorul de risc a fost exclus, deoarece a examinat indivizi trimiși pentru testare la efort (CAD necunoscut). Modelul secundar Framingham a fost exclus deoarece includea participanți după un accident vascular cerebral ischemic. Acampa și colab. scorul de risc a fost exclus deoarece a fost limitat la post CABG.



un set de antrenament, folosit pentru a dezvolta modelul, și un set de validare, care a fost folosit pentru a examina aproximativ calibrarea modelului final. Curbele Kaplan-Meier pentru modelul din setul de antrenament și setul de validare s-au suprapus, sugerând că modelul a fost calibrat în mod rezonabil. Cu toate acestea, măsurile cantitative ale discriminării și calibrării, cum ar fi statistica C sau rata de evenimente prezisă versus observată, nu au fost raportate.

Spre deosebire de încercarea modestă de a evalua vizual calibrarea modelului Duke, măsurile de calibrare și discriminare nu au fost raportate deloc pentru modelul Total Ischemic Burden European Trial (TIBET).³¹ Publicat în 2003, acest model a fost dezvoltat pentru a prezice riscul de evenimente de boală coronariană (moarte cardiacă, infarct miocardic sau angină instabilă) la 2 ani de urmărire de la 612 participanți. Patru variabile au fost selectate pentru a fi incluse în model după regresia treptată: bypass coronarian (da sau nu), hipertrofia ventriculară stângă (da sau nu), dimensiunea diastolică și timpul până la deprimarea ST de 1 mm la efort. Probabilitatea de boală coronariană pe doi ani a variat de la un minim de 3% la un maxim de 79%. Nu s-a făcut niciun efort pentru a compara riscurile prezise cu riscurile observate (calibrare) sau capacitatea modelului de a discrimina între cazuri și non-cazuri (discriminare). Prin urmare, performanța modelului este necunoscută și nu ar trebui utilizat în practica clinică.

Modelul de studiu A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS (ACTION), publicat 2 ani mai târziu în 2005 și disponibil ca calculator online (<http://www.wanginarisk.org/>), a fost dezvoltat pentru a prezice riscul de deces de orice cauză, infarct miocardic și accident vascular cerebral într-o cohortă de 7311 participanți cu angină stabilă pe parcursul a 5 ani de urmărire. Selecția în trepte înainte a fost utilizată pentru a alege variabilele, cu variabile semnificative ($p < 0,001$) incluse în model. Cel mai puternic predictor al riscului a fost vârsta, urmată de fracția medie de ejeție, fumatul curent

și numărul de globule albe. Calibrarea modelului a fost evaluată vizual prin compararea riscului observat la zecimi de participanți cu riscul prezis. Riscul din zecimea de jos a fost de 4%, în timp ce riscul din zecimea de sus a fost de 36% (Fig. 17.5). Modelul a părut bine calibrat, cu niveluri similare de risc observat și prezis în zecimi, deși metodele cantitative de evaluare a calibrării și discriminării nu au fost din nou raportate.

O publicare din 2014 a unui model de predicție a riscului pentru CAD stabil din cercetarea bolilor cardiovasculare, folosind studiile la comandă Linked și cohorta Electronic Health Records (CALIBER) a reprezentat un progres metodologic față de aceste rapoarte anterioare.⁷⁷ Acest model a folosit variabile din dosarele electronice de sănătate colectate în mod obișnuit în practicile generale din Regatul Unit pentru a prezice riscul de deces din toate cauzele și riscul de infarct miocardic/deces coronarian pe o medie de 4,4 ani. Aceste variabile au inclus vârsta, sexul, deprivăția (statutul socioeconomic), subtipul CAD, antecedentele de infarct miocardic, factorii tradiționali de risc cardiovascular (fumat, hipertensiune arterială, diabet zaharat, colesterol), morbidități cardiovasculare și necardiovasculare, depresie, anxietate și biomarkeri (ritmul cardiac, creatinina, numărul de celule albe și hemoglobina). Dintre cei 102.023 de pacienți pentru care a fost dezvoltat modelul, indicele C a fost de 0,81 (IC 95% 0,81-0,82) pentru mortalitatea de orice cauză și 0,78 (IC 0,77-0,79) pentru infarctul miocardic non-fatal sau moartea cardiovasculară, ceea ce sugerează o discriminare excelentă. De asemenea, modelul a părut bine calibrat atunci când a fost evaluat vizual, deși nu a fost raportată o statistică chi-pătrat Hosmer-Lemeshow. Atunci când modelul a fost testat pe o nouă cohortă (studiul Appropriateness of Coronary Revascularization), discriminarea a fost moderată (C-statistic 0,74, IC 0,72-0,76, pentru mortalitatea pentru toate cauzele și C-statistic 0,72, IC 0,70-0,74, pentru infarct miocardic nonfatal, deși modelul a fost bine calibrat). Pe lângă examinarea măsurilor

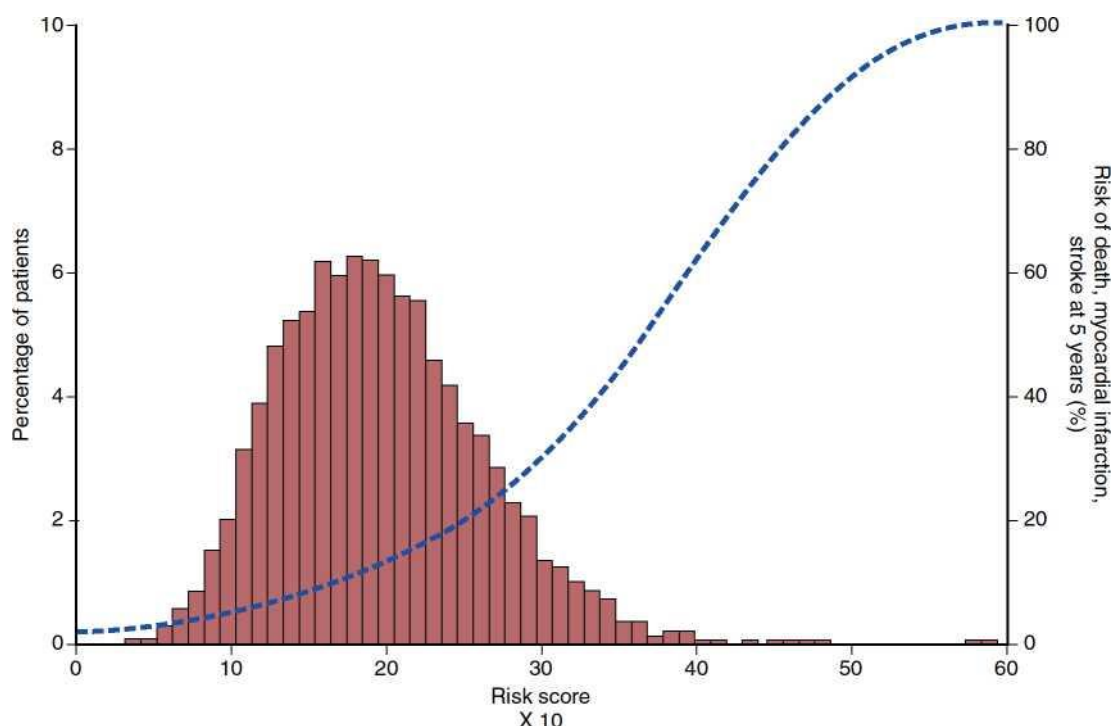


FIG. 17.5 Distribution of ACTION risk score and risk of death, myocardial infarction, or disabling stroke at 5 years. ACTION, A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS. (Adapted from Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ*. 2005;331(7521):869.)

de discriminare și calibrare, autorii au modelat și impactul clinic al utilizării modelului, presupunând că pacienții cu risc ridicat ar putea fi tratați mai intens pentru a-și reduce riscul de deces din toate cauzele sau de boală coronariană cu 20%. Ei au estimat că screeningul a 1000 de participanți cu modelul lor ar duce la 15 ani de viață în raport cu un model care a folosit doar caracteristici demografice (Fig. 17.6). Abordarea metodologică a autorilor, inclusiv evaluarea performanței modelului atât într-o cohortă de derivare, cât și într-o cohortă de validare, și estimarea impactului clinic al modelului lor, este o îmbunătățire față de rapoartele anterioare ale modelelor de predicție a riscului în CAD cronică și ar trebui adoptată în cercetările viitoare în predicția riscului în boala coronariană cronică.

Tabelul 17.1 rezumă modelele de predicție a riscurilor multivariabile raportate pentru utilizare la pacienții cu CAD cronică. Majoritatea modelelor prezic moartea sau moartea cardiovasculară ca rezultat, deși două modele (Duke SCD și Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition [PEACE]) prezic moartea subită cardiacă. Unsprezece dintre cele 12 modele au inclus variabile demografice precum vârsta și sexul ca predictorii, în timp ce toate modelele au inclus variabile clinice, cum ar fi prezența comorbidităților, ca - predictorii. Șapte dintre cele 11 modele au inclus variabile de testare, cum ar fi măsurile fracției de ejeție, ca predictorii.

Aproape toate modelele raportate în **tabelul 17.1** nu sunt potrivite pentru utilizare clinică din două motive. În primul rând, multe dintre modele nu raportează măsuri de discriminare sau calibrare, împiedicând performanța lor să fie comparată cu alte modele de predicție a riscului sau evaluată de clinicieni. Fără măsurători de calibrare și discriminare, nu este clar cum se poate aștepta ca modelele să stratifice riscurile de evenimente ale pacienților. În al doilea rând, majoritatea modelelor nu raportează o încercare de validare a modelului într-o cohortă externă. Validarea modelelor într-o cohortă nouă este importantă, deoarece un model va arăta de obicei rezultate prea optimiste asupra coortei din care a fost dezvoltat modelul.⁸⁹ Pentru a estima modul în care modelele ar performa într-un cadru nou, acestea trebuie aplicate cohortelor externe.

CALIBRUL,⁷⁷ VILCAD,⁹⁰ LIPID,¹⁵ și Duke SCD⁸⁶ modelele sunt excepții de la aceste limitări, deoarece calibrarea și discriminarea au fost evaluate și aceste modele au fost validate într-o cohortă externă (a se vedea **Tabelul 17.1**). Prin urmare, ar părea rezonabil să se utilizeze aceste modele pentru predicția riscului în CAD cronică în populații similare din care au fost derivate (populații europene pentru CALIBER și VILCAD, populații australiene pentru LIPID și populații americane pentru Duke SCD). Cu toate acestea, doar modelul LIPID a fost validat de anchetatori externi. În plus, discriminarea și calibrarea modelelor predictive poate varia substanțial în funcție de regiunea geografică,⁸⁹ deci, fără studii de validare ulterioare, utilizarea acestor modele în diferite setări geografice poate să nu fie prudentă. Modelul Duke SCD a fost, de asemenea, derivat la pacienții care se prezentau încă din 1987, ceea ce face neclar dacă ar fi bine calibrat în populațiile actuale.

Markeri noi pentru a îmbunătăți predicția riscului

Numeroși markeri de risc s-au dovedit a fi asociați cu evenimente cardiovasculare în cadrul prevenirii primare și secundare. Markerii inflamatori, cum ar fi proteina C-reactivă și interleukina-6, și markerii funcției cardiovasculare, cum ar fi peptida natriuretică de tip B și troponina T cardiacă de înaltă sensibilitate, printre alți markeri, s-au dovedit a fi asociați cu evenimente cardiovasculare secundare în CAD.⁹¹⁻⁹³ Cu toate acestea, demonstrarea unei asocieri semnificative cu evenimentele cardiovasculare, după controlul factorilor de risc tradiționali, nu este suficientă pentru a demonstra că un marker îmbunătățește predicția riscului. Factorii de risc tradiționali pot fi mai ușor și mai puțin costisitoare de capturat, iar adăugarea unui marker nou poate să nu adauge informații importante din punct de vedere clinic factorilor de risc tradiționali, chiar dacă este asociat semnificativ.⁹⁴ Pentru a evalua dacă markerii noi îmbunătățesc predicția riscului,

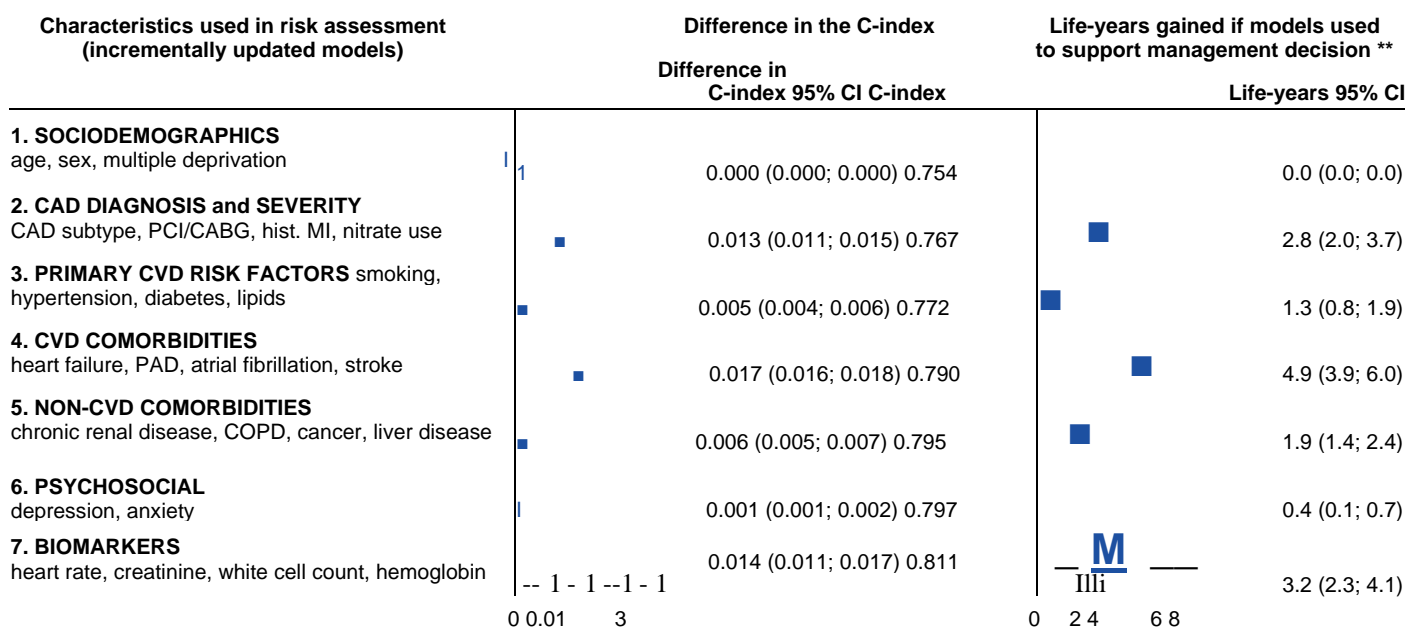


FIG. 17.6 Progressive addition of variables to model and changes in C-index as well as life-years used if models used to support management decision. CABG, Coronary artery bypass grafting; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease; PCI, percutaneous coronary intervention. (Modified from Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35(13):844-852.)

ele trebuie adăugate în modele și modificările în performanța modelului trebuie evaluate.

Evaluări cuprinzătoare ale factorilor de risc individuali care au fost sugerați pentru a îmbunătăți predicția riscului în CAD cronică sunt furnizate în altă parte.^{79, 95} Printre cei mai bine studiați factori de risc au fost însă markerii funcției cardiovasculare, în special peptidele natriuretice de tip B⁹³ și troponinele car diac T și I.^{32, 96} Într-o revizuire sistematică a peptidelor natriuretice de tip B care a inclus șapte studii efectuate la populații cu boală cardiovasculară stabilă, includerea peptidelor natriuretice de tip B a condus la îmbunătățiri modeste ale discriminării, cu creșteri ale statisticilor C crescând de la 0,02 la 0,1.⁹³ Într-o analiză a studiului PEACE, includerea troponinei T cardiace măsurată folosind un test extrem de sensibil a condus la o creștere a statisticii C cu aproximativ 0,02, iar troponina I cardiacă de înaltă sensibilitate a dus la o creștere cu 0,015 față de un model cu factori de risc tradiționali.⁹⁶ Într-o analiză a studiului inimii de la Dallas, includerea troponinei T cardiace de înaltă sensibilitate a condus la reclasificarea participanților și la o potrivire îmbunătățită a modelului.³² Markerii inflamatori, cum ar fi proteina C-reactivă, și markerii funcției renale, cum ar fi cistatina C, au fost, de asemenea, sugerați pentru a îmbunătăți predicția riscului în boala coronariană stabilă.¹⁵

În timp ce aceste analize au examinat dacă introducerea unei singure variabile îmbunătățește predicția riscului față de un model care conține factori de risc tradiționali, un singur factor de risc binar, izolat, necesită un raport de șanse de 9 sau mai mare pentru a obține o discriminare excelentă.⁷⁹ Deoarece un singur marker de risc nou (sau, într-adevăr, orice factor de risc) este puțin probabil să aibă o asociere atât de puternică cu un rezultat de interes, includerea mai multor markeri noi, fiecare dintre care este modest asociată cu rezultatul de interes, poate avea mai multe șanse să îmbunătățească substanțial performanța modelului într-o manieră relevantă clinic.

În ultimii 5 ani, mai multe studii au încercat să întreprindă o astfel de abordare multimarker pentru a îmbunătăți predicția riscului și a genera modele de risc multivariabile care conțin markeri noi (Tabelul 17.2).⁹⁷⁻¹⁰¹ În studiul BIO-VILCAD pe 1275 de pacienți cu CAD stabil, 135 noi biomarkeri biochimici și metabolici au fost adăugați într-un model Cox pentru a determina cei mai puternici predictorii ai mortalității de toate cauzele utilizând selecția directă și inversă.¹⁰⁰ Cei mai puternici patru biomarkeri identificați au fost peptida natriuretică procreier N-terminală (NT-proBNP), renina, 25-hidroxi vitamina D și cistatina C. Includerea acestor patru biomarkeri într-un scor de risc tradițional de vârstă, sex, ritm cardiac, fracție de ejeecție și HbA1c a condus la o îmbunătățire semnificativă a statisticilor C-00.783. Cu toate acestea, luând în considerare probabilitatea foarte mare de supraadaptare (135 de variabile diferite testate) și lipsa validării într-o nouă cohortă, nu este clar cât de mult din îmbunătățirea discriminării poate fi atribuită noilor biomarkeri în raport cu supraadaptarea.

Într-o analiză a studiului AtheroGene, Schnabel și colab.⁹⁷ au examinat asocierea a 12 biomarkeri noi (care reflectă inflamația, metabolismul lipidic și funcția cardiovasculară) cu moartea cardiovasculară și infarctul miocardic nefatal . Cele mai puternice asocieri cu moartea cardiovasculară și infarctul miocardic non-fatal în cohorta de 1781 de pacienți cu angină stabilă, urmărită pe o perioadă mediană de 3,6 ani , au fost observate pentru factorul de diferențiere a creșterii NT-proBNP (GDF)-15, peptida natriuretică natriuretică medie-regională proatrială, pro-regională și peptida medrenocistatina mid-regional. Când acești cinci biomarkeri au fost incluși într-un model care conține factori de risc tradiționali, statistica C sa îmbunătățit de la 0,656 la 0,690, cu îmbunătățiri în clasificarea participanților

în categoriile de risc relevante clinic. Cu toate acestea, includerea celor cinci biomarkeri nu a îmbunătățit discriminarea sau reclasificarea față de includerea celui mai puternic biomarker (NT-proBNP).

Într-o analiză recentă a studiului Inimă și Suflet¹⁰¹ șase biomarkeri noi au fost evaluați împreună cu factorii de risc tradiționali pentru predicția evenimentelor secundare în rândul persoanelor cu CAD stabilă (912 participanți cu 202 evenimente cardiovasculare). Cei patru factori de risc cei mai puternici au fost NT-proBNP, troponina T cardiacă de înaltă sensibilitate, raportul albumină urinară:creatinină și fumatul. Factorii de risc tradiționali, inclusiv vârsta, sexul și fracția de ejeecție, nu au îmbunătățit în mod semnificativ discriminarea și calibrarea. Acest model cu patru predictorii cu biomarkeri noi a fost bine calibrat și discriminant , cu o statistică C de 0,73 și rate similare ale evenimentelor prezise și observate. Este important, apoi, autorii și-au validat modelul într-o cohortă separată (procesul PEACE). Deși statistica C generală a fost redusă în cohorta de validare, adăugarea noilor factori de risc la modelul cu factori de risc tradiționali a îmbunătățit statistica C de la 0,57 la 0,65.

În general, aceste rezultate sugerează că utilizarea de noi biomarkeri, în special peptidele natriuretice și troponinele cardiace cu sensibilitate ridicată, are potențialul de a îmbunătăți predicția riscului în CAD cronică. Combinarea mai multor markeri într-o abordare multimarker pare să aibă ca rezultat creșteri mai mari ale performanței modelului decât utilizarea unui singur marker.

Limitările modelelor actuale și direcțiilor viitoare

În timp ce dezvoltarea modelelor de predicție a riscului în CAD cronică a fost limitată în raport cu predicția bolilor cardiovasculare incidente, au existat mai mult de 10 modele dezvoltate pentru predicția riscului în CAD cronică care utilizează fie factori de risc tradiționali, fie markeri noi (vezi [Tabelele 17.1 și 17.2](#)). Limitarea majoră a utilizării modelelor globale de predicție a riscului în CAD cronică nu este, prin urmare, faptul că modelele de predicție a riscului nu au fost dezvoltate, ci este că performanța modelelor actuale în practica clinică este în mare măsură necunoscută. După cum sa menționat anterior, modelele arată în mod obișnuit rezultate prea optimiste pe probele pentru care s-a realizat dezvoltarea; pentru a evalua riguros calibrarea și discriminarea modelelor, acestea trebuie aplicate cohortelor externe.⁸⁹ Doar unul dintre modelele prezentate în [tabelele 17.1 și 17.2](#) (modelul LIPID) a fost validat de investigatori externi într-o cohortă nouă. Această lipsă de validare externă poate fi contrastată cu stabilirea prevenției primare a bolilor cardiovasculare, unde au fost întreprinse numeroase studii de către anchetatori externi care validează ecuațiile Framingham, QRisk2 și Pooled Cohort în noi cohorte.^{102, 103} Dacă modelele de predicție a riscurilor multivariabile vor deveni utilizate pe scară largă în CAD cronică și încorporate în ghidurile pentru tratamentul CAD cronice,^{48, 56} modelele multivariabile de predicție a riscului trebuie evaluate în cohorte externe. În mod ideal, cercetătorii ar putea compara mai multe modele din aceeași cohortă externă, examinând care dintre ele au avut cele mai bune rezultate.

O mare parte din cercetările actuale privind predicția riscului în CAD cronică s-au concentrat pe noi factori de risc și pe markeri de prognostic pentru a îmbunătăți predicția riscului. Aceasta include analize recente de profil înalt ale valorii predictive a marelui de peptide natriuretice , troponinelor cardiace și markerilor inflamatori.^{32,96,97} Cu toate acestea, fără modele bine validate pe care clinicienii le pot

TABELUL 17.2 Modele de predicție a riscurilor multivariabile folosind mai mulți markeri noi și factori de risc tradiționali dezvoltați pentru prezicerea evenimentelor în CAD stabil

NUMELE MODELULUI (AUTOR)	AN PUBLICARE	ENDPOINT(E)	POPULAȚIA	VARIABLE PREDICTOR	BIOMARKERI NOI INCLUSI ÎN MARKERUL FINAL	DISCRIMINARE	CALIBRAREA	VALIDAT ÎNTR-O COORTA NOUĂ?	VALIDAT DE CERCETĂTORI EXTERNI?	ALTE LIMITĂRI
AtheroGene (Schnabel și colab.)	2010	Moartea cardiovasculară și IM nonfatal	1781 participanți	Variabile demografice, clinice și neinvazive ale testului	NT-proBNP, MR-proADM, MR-proANP, cistatina C, GDF-15	C-statistic = 0,69	Neevaluat	Nu	Nu	Modelul complet nu este raportat în publicare
TNT (Mora și colab.)	2012	Evenimente cardiovasculare majore	9251 de participanți cu CAD stabil	Variabile demografice, clinice și neinvazive ale testului	Apolipoproteina A1, apolipoproteina B, azotul ureic din sânge	C-statistic = 0,68	Neevaluat	Nu	Nu	Modelul complet nu este raportat în publicare
PACE (Sabatine și colab.)	2012	Moarte cardiovasculară sau insuficiență cardiacă	3717 participanți cu CAD stabil	Variabile demografice, clinice și neinvazive ale testului	MR-proANP, MR-proADM, CT-proET-1, copeptină	C-statistică = 0,81	Neevaluat	Nu	Nu	
BIO-VILCAD (Kleber și colab.)	2014	Moarte	1275 de participanți cu CAD stabil	Variabile demografice, clinice și neinvazive ale testului	Pro-BNP, renina, 25-hidroxi vitamina D, cistatină C	C-statistică = 0,78	Neevaluat	Nu	Nu	
Inimă și suflet (Beatty și colab.)	2015	Moarte cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral	912 participanți cu CAD stabil	Variabile demografice, clinice și neinvazive ale testului	NT-proBNP, troponina T cardiacă, albumină:creatinină	C-statistic = 0,73	$p = 0,07$, de asemenea evaluată vizual	Da, C-statistică = 0,65	Nu	

CAD, boala coronariană; CT-proET-1, pro-endotelin-1 C-terminal; GDF, factor de creștere-diferențiere; KM, Kaplan-Meier; IM, infarct miocardic; MR-proADM, pro-adrenomedulină midregional; MR-proANP, peptida natriuretică proatrială mijlocie; NT-proBNP, peptidă natriuretică de tip N-terminal pro-B.



TABELUL 17.3 Exemple curente de terapii adaptate riscului clinic

SUBTIP DE BOLI	DEFINIȚIA RISCURILOR MARE	TERAPIE	AUTORUL SI ANUL
Moarte subită cardiacă	Cardiomiopatie ischemică și FE < 30%	Defibrilator cardioverter implantabil	Moss AJ și colab. 2002
Tromboză în stent	Implantarea de stent cu eluare medicamentoasă	Terapie antiplachetare dublă > 12 luni	Levine GN și colab. 2011
Evenimente ischemice recurente versus sângerare	Scorul DAPT multivariabil	Continuarea terapiei antiagregante duble peste 12 luni	Yeh RW și colab. 2015
Boala multivasală în contextul diabetului zaharat	Complexitate anatomică ridicată (boală cu trei vase sau scor SYNTAX ridicat)	CABG preferabil față de PCI	Fihn SD și colab. 2014

CABG, bypass coronarian; DAPT, terapie antiplachetă duală; EF, fracția de ejeție; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată; SINTAXA, Sinergia între intervenția coronariană percutanată cu taxus și chirurgia cardiacă.

aplicate în practică și cu care modelele noi pot fi comparate, valoarea unei astfel de cercetări este incertă. Sperăm că, în viitor, cercetarea de predicție a riscului în CAD cronică va include în mod consecvent evaluarea și validarea modelelor actuale în diferite setări, pe lângă dezvoltarea de noi modele și examinarea de noi factori de risc.

Alinierea terapiei cu riscul în boala coronariană stabilă

Alinierea terapiilor în funcție de riscul individual al pacientului este o componentă cheie a conceptului de „medicină de precizie”, aprobat pe scară largă. Aplicată în mod optim, această strategie le permite celor cu cel mai mare risc să obțină beneficii, protejând în același timp subgrupurile cu risc scăzut de costurile și efectele secundare potențiale ale unui anumit medicament.

Cu toate acestea, în ciuda atracției conceptuale, această noțiune s-a dovedit dificil de aplicat în medicina clinică, cu doar câteva exemple care sunt în uz curent pe scară largă (Tabelul 17.3). De exemplu, dovezile observaționale care descriu un risc crescut de moarte subită cardiacă în rândul celor cu -cardiomiopatie chimică a oferit fundația pentru studiul pivotal Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (trial MADIT II), în care implantarea unui defibrilator cardioverter implantabil a condus la o scădere cu 31% a mortalității de toate cauzele.¹⁰⁴ Identificarea unei rate crescute de tromboză în stent după implantarea de stent cu eliberare de medicament, legată de endotelizarea întârziată, a condus la recomandarea terapiei antiplachetare duble pentru cel puțin 12 luni.¹⁰⁵ În cele din urmă, studiul SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) a randomizat -1800 de pacienți cu boală coronariană multivasală la revascularizarea fie cu stenturi cu eluare de medicamente, fie prin operație de bypass coronarian. Analizele post-hoc au observat scăderi substanțiale ale evenimentelor cardiovasculare la cei cu complexitate CAD anatomică intermediară până la mare, dar rate similare de evenimente la cei cu o anatomie mai simplă.¹⁰⁶ Acest lucru a condus la o preferință pentru bypass-ul coronarian la cei cu CAD complex/difuz, în special la cei cu diabet.⁴⁸

Dezvoltarea paradigmelor de terapie individualizată s-a dovedit o provocare în mare măsură, deoarece necesită -identificarea bine concepută a celor cu cel mai mare risc și aplicarea ulterioară a unei intervenții adecvate. O analiză *post-hoc* recentă din studiul Bypass Angioplasty Revascularization in Type 2 Diabetes (BARI-2D) a ilustrat aceste provocări demonstrând cu succes o relație puternică între concentrațiile anormale de troponină T la momentul inițial și evenimentele cardiovasculare incidente (hazard ratio [HR] 1,85, 95% CI 1,48-2,32).¹⁰⁷ Cu toate acestea, repartizarea aleatorie a acestor indivizi cu risc ridicat la revascularizare, în comparație cu terapia

medicală optimă, nu a condus la o reducere a evenimentelor cardiovasculare (HR 0,96 în ambele subgrupuri de cei cu troponină T inițială normală și anormală). În mod similar, deși nivelurile de LDL-colesterol sunt predictive pentru evenimente cardiovasculare incidente, beneficiul clinic al terapiei cu statine este în mare măsură uniform într-o gamă largă de niveluri inițiale de LDL-C.¹⁰⁸

În plus, terapiile cardiovasculare pentru boala cardiacă ischemică conferă adesea atât beneficii, cât și potențiale efecte secundare. Puține eforturi până în prezent au încercat să combine aceste obiective în subpopulații care primesc beneficii clinice nete. Un exemplu recent a căutat să-i ghideze pe clinicieni care decid dacă să continue sau nu terapia duală antiplachetă peste cele 12 luni stipulate în prezent în ghidurile ACC/AHA. Investigatorii studiului Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) au folosit modele multivariate pentru a prezice atât beneficiul (reducerea infarctului miocardic recurent sau tromboza stentului), cât și riscul (sângerare moderată/severă).¹⁰⁹ Deși capacitatea generală de discriminare pentru ambele obiective a fost modestă, scorul rezultat combină caracteristicile clinice pentru a prezice utilitatea clinică netă globală a continuării medicamentului. Scorul DAPT așteaptă replicarea în seturi de date similare din studiile clinice înainte de implementarea clinică pe scară largă.

Mergând mai departe, identificarea și combinarea factorilor de risc în scoruri care sunt calibrate corespunzător și oferă o discriminare adecvată va deschide calea pentru studii de confirmare a utilității acestora. Există două cadre conceptuale pentru a construi această bază de dovezi (Fig. 17.7). Abordarea tradițională a fost realizarea unui studiu într-o populație largă cu analize ulterioare de subgrup pentru a evalua eterogenitatea -efectului (adică, stratificarea participanților la studiu SYNTAX în subgrupuri pe baza complexității anatomice, așa cum sa discutat anterior). Această strategie crește eficiența în a permite investigatorilor să testeze mai multe ipoteze de subgrup într-un mod *post-hoc*. Cu toate acestea, sarcinile multiple de testare și limitările de putere ale analizelor de subgrup exclud adesea concluzii definitive. O abordare alternativă implică definirea *a priori* a unei populații de pacienți cu risc ridicat pentru un studiu clinic, ca în limitarea studiului MADIT-II la participanții cu cardiomiopatie ischemică și o fracțiune de ejeție deprimată. Deși acest lucru permite validarea cea mai formală a criteriilor de risc, necesită un studiu individual pentru a testa fiecare ipoteză, iar o intervenție de succes îi poate determina pe unii să se întrebe dacă constatările sunt generalizabile și la straturile cu risc mai scăzut.

REZUMAT

Evaluarea riscului este esențială pentru luarea eficientă a deciziilor medicale pentru prevenirea în CAD (Fig. 17.8). O

varietate de instrumente clinice, inclusiv cele mai de bază
elemente ale istoriei clinice

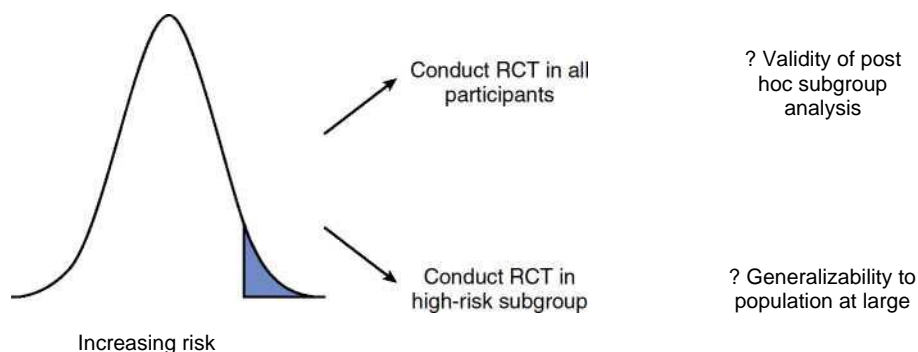


FIG. 17.7 Building the evidence base for precision medicine. RCT, Randomized controlled trial.

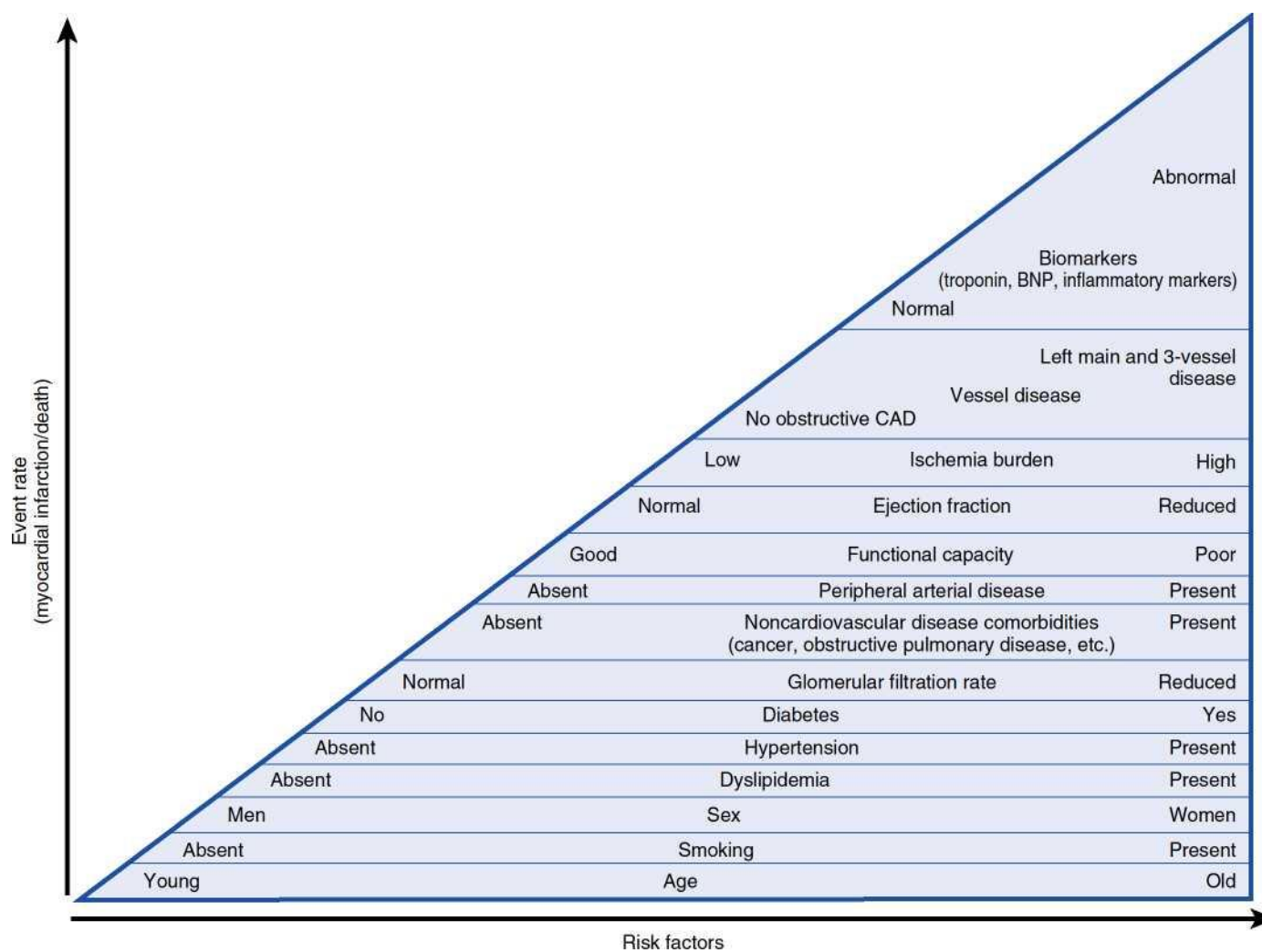


FIG. 17.8 Summary.

și examenul fizic, oferă informații valoroase despre prognostic. În plus, datele din ECG, testele de laborator și imagistica neinvazivă și invazivă sunt complementare în ceea ce privește prognosticul și pot ajuta la informarea pacienților și a familiilor acestora, la dirijarea triajului și la orientarea terapiei medicale. O abordare integrată a evaluării riscului este optimă, iar scorurile de risc clinice simple pot ajuta medicul în asimilarea diverselor surse de date privind prognostic. Au fost dezvoltate mai multe modele de risc multivariabile folosind factori de risc tradiționali cu și fără abordări multibiomarkeri, pentru predicția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu CAD stabilă, dar, din păcate, nu au fost evaluate în cohorte externe.

Alinierea terapiei în funcție de riscul individual al pacientului este o strategie care permite celor cu cel mai mare risc să beneficieze, protejând în același timp subgrupurile cu risc mai scăzut de costurile și efectele secundare potențiale ale unei anumite terapii. Această noțiune sa dovedit dificil de aplicat în medicina clinică și într-adevăr la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă. Acesta este un domeniu pentru cercetări viitoare care ar putea avansa în măsura în care promisiunea medicinei personalizate poate fi realizată în îngrijirea noastră de rutină a pacienților cu boli cardiovasculare.

Referințe

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2010: un raport de la American Heart Association, *Circulation* 121: e46-e215, 2010.
- Chung SC, Hlatky MA, Faxon D și colab.: The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes), *J Am Coll Cardiol* 58:810-819, 2011.
- Frye RL, August P, Brooks MM, și colab.: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala coronariană, *N Engl J Med* 360:2503-2515, 2009.
- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC și colab.: Femeile și bărbații cu boală coronariană stabilă au rezultate clinice similare: perspective din registrul internațional CLARIFY prospectiv *Eur Heart J* 33:2831-2840, 2012.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM și colab.: Determinanți comparativi ai ratelor de evenimente cardiovasculare pe 4 ani la pacienții ambulatorii stabili cu risc de sau cu aterotromboză, *JAMA* 304:1350-1357, 2010.
- Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ și colab.: Predictorii clinici ai progresiei plăcii în ciuda nivelurilor foarte scăzute de colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă, *J Am Coll Cardiol* 55:2736-2742, 2010.
- Chhatrivalia AK, Nicholls SJ, Wang TH și colab.: Niveluri scăzute de colesterol de lipoproteine cu densitate joasă și tensiune arterială și progresia aterosclerozei coronariene, *J Am Coll Cardiol* 53: 1110-1115, 2009.
- Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K și colab.: Măsurile derivate din ultrasunete intravasculare ale sarcinii plăcii coronariene a aterosclerotic și rezultatul clinic, *J Am Coll Cardiol* 55:2399-2407, 2010.
- Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, et al.: Compararea ratelor de progresie a rozei aterosclerotic coronariene la pacienții cu diabet zaharat versus cei cu sindrom metabolic, *Am J Cardiol* 105:1735-1739, 2010.
- Frey P, Waters DD, DeMicco DA, și colab.: Impactul fumatului asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană care primesc terapie medicală contemporană (de la Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials), *Am J Cardiol* , 420170:1, 4201150, 42-170.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 ACC/AHA ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129:S1-S45, 2014.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și de experți invitați), *Eur Heart J* 33:1635-1701, 2012.
- Otaki Y, Gransar H, Berman DS, et al.: Impact of family history of coronary artery disease la tineri (din registrul CONFIRM), *Am J Cardiol* 111:1081-1086, 2013.
- Mentz RJ, Fiuzat M, Shaw LK și colab.: Compararea caracteristicilor clinice și rezultatele pe termen lung ale pacienților cu cardiomiopatie ischemică vs. versus fără angină pectorală (de la Duke Databank for Cardiovascular Disease), *Am J Cardiol* 109:1272-1277, 2012.
- Morrow DA: Predicția riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă, *Circulation* 121:2681-2691, 2010.
- Head SJ, Farooq V, Serruys PW, Kappetein AP: Scorul SYNTAX și implicațiile sale clinice, *Heart* 100:169-177, 2014.
- Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al.: Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study, *EuroIntervention* 5:50-56, 2009.
- Figueras J, Domingo E, Ferreira I, Lidon RM, Garcia-Dorado D: Angina pectorală persistentă, mortalitatea cardiacă și infarct miocardic în timpul unei urmăriri de 12 ani la 273 de pacienți cu angină variantă fără stenoză coronariană fixă semnificativă, *Am J Cardiol* 110:1249-1255, 2012.
- Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U: Urmărirea la 3 ani a pacienților cu spasm coronarian ca cauză a sindromului coronarian acut: urmărirea studiului CASPAR (spasm al arterei coronare la pacienții cu sindrom coronarian acut), *J Am Coll Cardiol* 57-15:1.
- Kusniec J, Iakobishvili Z, Haim M, et al.: Prinzmetal angina in the differential diagnosis of syn cope, *Acute Card Care* 14:45-47, 2012.
- Hung MJ, Hu P, Hung MY: Coronary artery spasm: review and update, *Int J Med Sci* 11: 1161-1171, 2014.
- Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, și colab.: Alertă roșie pentru inima femeilor: nevoia urgentă de mai multe cercetări și cunoștințe privind bolile cardiovasculare la femei: lucrările atelierului desfășurat la Bruxelles privind diferențele de gen în bolile cardiovasculare, 29 septembrie 2010, *Eur Heart J* 32:1362-13618,.
- Towfighi A, Zheng L, Ovbigele B: Tendințe specifice sexului în riscul și prevalența bolilor coronariene la mijlocul vârstei, *Arch Intern Med* 169:1762-1766, 2009.
- Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, Robb KJ: Urmărirea pe 12 ani a constanțării riscului femeilor americane asupra riscului bolilor cardiovasculare și a barierelor în calea sănătății inimii, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:120-127, 2010.
- Hardoon SL, Whincup PH, Wannamethee SG și colab.: Evaluarea impactului utilizării medicamentelor asupra tendințelor factorilor majori de risc coronarian la bărbații britanici în vârstă: un studiu de cohortă, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17:502-508, 2010.
- Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA: Mortalitatea coronariană scade în SUA între 1980 și 2000, cuantificând contribuțiile din prevenirea primară și secundară, *Am J Prev Med* 39:228-234, 2010.
- Wijesundera HC, Machado M, Farahati F și colab.: Asociația tendințelor temporale în factorii de risc și absorbția tratamentului cu mortalitatea bolii coronariene, 1994-2005, *JAMA* 303:1841-1847, 2010.
- Grundtvi M, Hagen TP, German M, Reikvam A: Diferențele bazate pe sex în primul infarct miocardic prematur cauzat de fumat: de două ori mai mulți ani pierduți de femei decât de bărbați, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16:174-179, 2009.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K și colab.: Orientări bazate pe eficiență pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei - actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association, *Circulation* 123:1243-1262, 2011.
- Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K: Mortalitatea în diabet în comparație cu boala cardiovasculară anterioară: o meta-analiză specifică genului, *Diabetes Metab* 38:420-427, 2012.
- Wild RA, Wu C, Curb JD și colab.: Evenimente de boală coronariană în studiile hormonale ale inițiativei pentru sănătatea femeilor: modificarea efectului prin sindrom metabolic: un studiu caz-control imbricat în studiile clinice randomizate ale inițiativei pentru sănătatea femeilor, *menopauză* 20:254-260, 2013.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, și colab.: 2013 Ghidurile ESC privind managementul bolii coronariene stabile: Grupul de lucru pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 34:2949-3003, 2013.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T și colab.: Asociația troponinei T detectată cu un test extrem de sensibil și structura cardiacă și riscul de mortalitate în populația generală, *JAMA* 304: 2503-2512, 2010.
- Preis SR, Hwang SJ, Coady S și colab.: Tendințe în toate cauzele și mortalitatea bolilor cardiovasculare în rândul femeilor și bărbaților cu și fără diabet zaharat în Framingham Heart Study, 1950 to 2005, *Circulation* 119:1728-1735, 2009.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: un raport de la American Heart Association, *Circulation* 127:e6-e245, 2013.
- Deedwania PC: Managementul pacienților cu angină pectorală stabilă și diabet de tip 2, *Rev Cardiovasc Med* 16:105-113, 2015.
- Asociația Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet — 2013, *Diabetes Care* 36 (Suppl 1): S11-S66, 2013.
- Li S, Zhang Y, Guo YL și colab.: Efectul rezultatelor glicemice și lipidelor asupra rezultatelor clinice diabetice de tip 2, pacienți chinezi cu boală coronariană stabilă, *J Diabetes Complications* 30:115-120, 2015.
- Dagenais GR, Lu J, Faxon DP și colab.: Impactul prognostic al prezenței și absenței anginei asupra mortalității și a rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană stabilă: rezultate din studiul BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), *J Am Coll Cardiol* 60:71:1,702-71:70.
- Park DW, Kim YH, Song HG și colab.: Rezultatul pe termen lung al stenturilor versus intervenția chirurgicală de bypass la pacienții diabetici și nondiabetici cu boală multivasală sau a arterei coronariene principale stângi: o analiză comună a 5775 de date individuale ale pacientului, *Circ Cardiovasc Interv* 5:467-475, 2012.
- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet, *N Engl J Med* 367:2375-2384, 2012.
- Cai Q, Mukku VK, Ahmad M: Boala coronariană la pacienții cu boală cronică de rinichi: o actualizare clinică, *Curr Cardiol Rev* 9:331-339, 2013.
- De Vries AS, De Bacquer DA, Verbeke FH și colab.: Compararea valorii prognostice a scintigrafiei miocardice de perfuzie a dipiridamolului și dobutaminei la pacienții cu hemodializă, *Kidney Int* 76:428-436, 2009.
- DeVries AS, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B, De Geeter FW: Ar trebui să depistăm boala coronariană la pacienții asimptomatici cu dializă cronică? *Kidney Int* 81:143-151, 2012.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C și colab.: Efectele scăderii colesterolului LDL cu simvastatină plus ezetimib la pacienții cu boală cronică de rinichi (Study of Heart and Renal Protection): un studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 377:2181-2192, 2011.
- Zheng H, Xue S, Lian F și colab.: Meta-analiză a studiilor clinice care compară bypass-ul coronarian cu intervenția coronariană percutanată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, *Eur J Cardiothorac Surg* 43:459-467, 2013.
- Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM: Rezultatele pe termen scurt și lung ale grefei de bypass coronarian sau implantării de stent cu eliberare de medicament pentru boala coronariană multivasală la pacienții cu boală cronică de rinichi, *Am J Cardiol* 106:348-353, 2010.
- Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM: Opțiuni de revascularizare la pacienții cu boală cronică de rinichi, *Tex Heart Inst J* 37:9-18, 2010.
- Fihn SD, Blankenship J: Angiografie și intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici, *Circulation* 130:1749-1767, 2014.
- Wilson PW, D'Agostino Sr R, Bhatt DL și colab.: Un model internațional pentru a prezice boala cardiovasculară recurentă, *Am J Med* 125:695-703 e1, 2012.
- Min JK, Dunning A, Gransar H și colab.: Istoricul medical pentru evaluarea riscului prognostic și diagnostic al pacienților stabili cu suspiciune de boală coronariană, *Am J Med* 128:871-878, 2015.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, și colab.: Prevalența simptomelor anginoase și a ischemiei miocardice și efectul rol asupra rezultatelor clinice la pacienții ambulatori cu boală coronariană stabilă: date din Registrul Internațional Observațional CLARIFY, *JAMA Intern Med* 174:1651-1659, 2014.
- Haataja P, Anttila I, Nikus K și colab.: Implicațiile prognostice ale întârzierilor de conducere intraventriculară într-o populație generală: Sondajul Sănătății 2000, *Ann Med* 47:74-80, 2015.
- Cheezum MK, Subramaniyam PS, Bittencourt MS și colab.: Valoarea prognostică a CTA coronariană vs. testare pe bandă de alergare la efort: rezultate din registrul Partners, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:1338-1346, 2015.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.: 2013 Ghid ACCF/AHA pentru managementul insuficienței cardiace: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 128:e240-e327, 2013.
- Kalam K, Otahal P, Marwick TH: Implicațiile prognostice ale disfuncției LV globale: o revizuire sistematică și meta-analiză a tulpinii longitudinale globale și a fracției de ejeție, *Heart* 100:1673-1680, 2014.
- Shah BN, Gonzalez-Gonzalez AM, Drakopoulou M și colab.: Valoarea prognostică incrementală a incorporării evaluării perfuziei miocardice în testarea clinică cu studiul ecocardiografic de stres, *J Am Soc Echocardiogr* 28:1358-1365, 2015.
- Gaibazzi N, Reverber C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR: Prognostic value of high-dose dipyridamol stress myocardial contrast perfusion echocardiography, *Circulation* 126:1217-1224, 2012.
- Shaw LJ, Hage FG, Berman DS, Hachamovitch R, Iskandrian A: Prognoza în era cercetării privind eficiența comparativă: unde este cardiologia nucleară acum și unde ar trebui să fie? *J Nucl Cardiol* 19:1026-1043, 2012.
- Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al.: Valoarea prognostică a tomografiei cu emisii de poziții de perfuzie miocardică de stres: rezultate dintr-un registru observațional multicentric, *J Am Coll Cardiol* 61:176-184, 2013.
- Williams BA, Dorn JM, LaMonte MJ și colab.: Evaluarea valorii prognostice a imagistică a perfuziei miocardice cu tomografie cu emisii de pozitroni utilizând software automat pentru a calcula dimensiunea defectului de perfuzie, *Clin Cardiol* 35:E14-E21, 2012.
- TaquetiVR, Hachamovitch R, Murthy VL și colab.: Rezerva globală a fluxului coronarian este asociată cu evenimente cardiovasculare adverse independent de severitatea angiografică luminală și modifică efectul revascularizării precoce, *Circulation* 131:19-27, 2015.
- Naya M, Murthy VL, Taqueti VR și colab.: Rezerva de flux coronarian conservat exclude efectiv boala coronariană cu risc ridicat pe angiografie, *J Nucl Med* 55:248-255, 2014.
- Gould KL, Johnson NP, Bateman TM și colab.: Evaluarea anatomică versus fiziologică a bolii arterei coronare. Rolul rezervei de flux coronarian, al rezervei de flux fracțional și al imagistică cu tomografie cu emisii de pozitroni în luarea deciziilor de revascularizare, *J Am Coll Cardiol* 62:1639-1653, 2013.
- Korosoglou G, Elhmid Y, Steen H și colab.: Valoarea prognostică a imagistică prin rezonanță magnetică a stresului cu dobutamina în doză mare la 1.493 de pacienți consecutivi: evaluarea mișcării și perfuziei peretelui miocardic, *J Am Coll Cardiol* 56:1225-1234, 2010.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR și colab.: Rezultatele testării anatomice versus funcționale pentru boala coronariană, *N Engl J Med* 372:1291-1300, 2015.
- Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA și colab.: Rezultatele clinice ale rezervei de flux fracționat prin studii de diagnostic ghidate de angiografie computerizată vs. îngrijire obișnuită la pacienții cu suspiciune de boală coronariană: studiul prospectiv longitudinal al FFRct: studiul impactului asupra rezultatelor și resurselor, *Eur Heart J* 36:3359-30367, 20365.
- Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone G și colab.: Calitatea vieții și rezultatele economice ale evaluării rezervei de flux fracționat cu angiografie tomografică computerizată: studiul PLATFORM, *J Am Coll Cardiol* 66:2315-2323, 2015.
- Min JK, Dunning A, Lin FY, și colab.: Diferențele legate de vârstă și sex în riscul de mortalitate pentru toate cauzele, bazate pe rezultatele angiografiei coronariene computerizate, rezultate din Internațional Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter Registry) de 23,85 pacienți cu boala coronariană *Cardiol cunoscută*. 58:849-860, 2011.
- Anchetatorii SCOT-HEART. Angiografia coronariană CT la pacienții cu suspiciune de angină pectorală din cauza bolii coronariene (SCOT-HEART): un studiu deschis, cu grupuri paralele, multicentric, *Lancet* 385:2383-2391, 2015.
- Motoyama S, Sarai M, Harigaya H și colab.: Caracteristicile angiografiei tomografice computerizate ale plăcilor aterosclerotice care au ca rezultat sindrom coronarian acut, *J Am Coll Cardiol* 54:49-57, 2009.

71. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC: Valoarea prognostică a angiografiei cu tomografie computerizată cardiacă : o revizuire sistematică și meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 57:1237-1247, 2011.
72. Iannaccone M, Quadri G, Taha S și colab.: Prevalența și predictorii rupturii plăcii vinovate la OCT la pacienții cu boală coronariană: o meta-analiză, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:2-8, 2015.
73. Dong L, Mintz GS, Witzendichler B și colab.: Comparatie a caracteristicilor plăcii în îngustarea cu infarct miocardic cu supradenevelare ST (STEMI), angina pectorală non-STEMI/instabilă și boala coronariană stabilă (din substudiul ADAPT-DES IVUS), *Am J Cardiol* 115:6, 862-186.
74. Pijls NH, Sels JW: Măsurarea funcțională a stenozei coronariene, *J Am Coll Cardiol* 59:1045-1057, 2012.
75. Nikpay M, Goel A, Won HH: O meta-analiză cuprinzătoare de 1000 de asocieri la nivelul genomului bazată pe genom a bolii coronariene, *Nat Genet* 47:1121-1130, 2015.
76. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG și colab.: Riscul genetic, evenimentele de boală coronariană și -beneficiul clinic al terapiei cu statine: o analiză a studiilor de prevenire primară și secundară, *Lancet* 385:2264-2271, 2015.
77. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P și colab.: Modele de prognostic pentru boala coronariană stabilă bazate pe cohorta de fișe electronice de sănătate de 102 023 de pacienți, *Eur Heart J* 35:844-852, 2014.
78. Yan AT, Yan RT, Huynh T și colab.: Înțelegerea stratificării riscului de către medici a sindroamelor coronariene acute: perspective din Registrul Canadian ACS 2, *Arch Intern Med* 169:372-378, 2009.
79. Lloyd-Jones DM: Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions, *Circulation* 121:1768-1777, 2010.
80. D'Agostino Sr RB, Vasan RS, Pencina MJ și colab.: Profil general de risc cardiovascular pentru utilizare în îngrijirea primară: Studiul Framingham Heart, *Circulation* 117:743-753, 2008.
81. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.: 2013 ACC/AHA ghid privind evaluarea riscului cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63:2935-2959, 2014.
82. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS: Modificarea lipidelor și evaluarea riscului cardiovascular pentru prevenirea primară și secundară a bolilor cardiovasculare: rezumatul ghidului NICE actualizat, *BMJ* 349:g4356, 2014.
83. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A și colab.: Revizuirea sistematică a instrumentelor de evaluare a riscului de boli cardiovasculare, *Evidence Synthesis/Technology Assessment No* 85, 2011.
84. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *Circulație* 126:e354-e471, 2012.
85. Hsia J, Jablonski KA, Rice MM și colab.: Moarte subită cardiacă la pacienții cu boală coronariană stabilă și funcție sistolică ventriculară stângă conservată, *Am J Cardiol* 101:457-461, 2008.
86. Atwater BD, Thompson VP, Vest 3rd RN, et al.: Utilitatea scorului de risc al morții cardiace subite Duke pentru precizarea morții cardiace subite la pacienții cu boală coronariană angiografică (>75% îngustare), *Am J Cardiol* 104:1624-1630, 2009.
87. De Bacquer D, Dallongeville J, Kotseva K, et al.: Riscul rezidual de mortalitate cardiovasculară la pacienții cu boală coronariană: categoriile de risc EUROASPIRE, *Int J Cardiol* 168:910-914, 2013.
88. Bates L, Barendse R, Steyerberg EW, et al.: Dezvoltarea și validarea unui model de evaluare a riscului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană stabilă, *Am J Cardiol* 112:27-33, 2013.
89. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE și colab.: Modele de predicție a riscului: II. Validare externă, actualizare a modelului și evaluare a impactului, *Heart* 98:691-698, 2012.
90. Goliash G, Kleber ME, Richter B și colab.: Biomarkerii disponibili în mod obișnuit îmbunătățesc predicția mortalității pe termen lung în boala coronariană stabilă: scorul de risc pentru boala coronariană din Viena și Ludwigshafen (VILCAD), *Eur Heart J* 33:2282-2289, 2012.
91. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, și colab.: A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease, *N Engl J Med* 361:2538-2547, 2009.
92. Zakynthinos E, Pappa N: Biomarkerii inflamatori în boala arterei coronare, *J Cardiol* 53:317-333, 2009.
93. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N și colab.: Peptide natriuretice de tip B și risc cardiovascular: revizuire sistematică și meta-analiză a 40 de studii prospective, *Circulation* 120:2177-2187, 2009.
94. Moons KG, Kengne AP, Woodward M și colab.: Modele de predicție a riscului: I. Dezvoltare, validare internă și evaluarea valorii incrementale a unui nou (bio)marker, *Heart* 98:683-690, 2012.
95. Cassar A, Holmes Jr DR, Rihal CS, Gersh BJ: Boala cronică a arterei coronare: diagnostic și management, *Mayo Clin Proc* 84:1130-1146, 2009.
96. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD și colab.: Valoarea prognostică a troponinei cardiace I măsurată cu un test extrem de sensibil la pacienții cu boală coronariană stabilă, *J Am Coll Cardiol* 61:1240-1249, 2013.
97. Schnabel RB, Schulz A, Messow CM, și colab.: Abordarea cu markeri multipli a stratificării riscului la pacienții cu boală coronariană stabilă, *Eur Heart J* 31:3024-3031, 2010.
98. Mora S, Wenger NK, Demicco DA și colab.: Determinanți ai riscului rezidual la pacienții cu prevenție secundară tratați cu terapie cu statine cu doze mari versus doze mici: studiul Tratarea la noi ținte (TNT), *Circulation* 125:1979-1987, 2012.
99. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, și colab.: Evaluarea biomarkerilor multipli ai stresului cardiovascular pentru predicția riscului și ghidarea terapiei medicale la pacienții cu boală coronariană stabilă, *Circulation* 125:233-240, 2012.
100. Kleber ME, Goliash G, Grammer TB și colab.: Biomarkerii în evoluție îmbunătățesc predicția mortalității pe termen lung la pacienții cu boală coronariană stabilă: scorul BIO-VILCAD, *J Intern Med* 276:184-194, 2014.
101. Beatty AL, Ku IA, Bibbins-Domingo K și colab.: Factori de risc tradiționali versus biomarkeri pentru predicția evenimentelor secundare la pacienții cu boală coronariană stabilă: din Studiul Heart and Soul, *J Am Heart Assoc* 4, 2015.
102. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ și colab.: O analiză a calibrării și a discriminării între scorurile multiple de risc cardiovascular într-o cohortă multietnică modernă, *Ann Intern Med* 162:266-275, 2015.
103. Collins GS, Altman DG: O validare independentă și externă a scorului de risc de boală cardiovasculară QRISK2: un studiu de cohortă deschis prospectiv, *BMJ* 340:c2442, 2010.
104. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, și colab.: Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracțiune de ejeție redusă, *N Engl J Med* 346:877-883, 2002.
105. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al.: 2011 ACCF/AHA/SCAI Ghid pentru intervenția coronariană percutanată: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, *Circulation* 124:e5174-2061174.
106. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP și colab.: Intervenția coronariană percutanată versus grefa de bypass coronarian pentru boala coronariană severă, *N Engl J Med* 360:961-972, 2009.
107. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, și colab.: Troponina și evenimentele cardiace în boala cardiacă ischemică stabilă și diabet, *N Engl J Med* 373:610-620, 2015.
108. Baigent C, Blackwell L, Emberson J și colab.: Eficacitatea și siguranța scăderii mai intense a colesterolului LDL: o meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate, *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
109. Yeh RW: Individualizarea duratei de tratament a terapiei antiplachetare duale după intervenția coronariană percutanată: o analiză din studiul DAPT. Prezentat la, Orlando, FL, 2015, *American Heart Association Scientific Sessions 7-11 noiembrie 2015*.

**FUMAT, 250**

Epidemiologie, 250

Tipuri, doze și fumat pasiv, 251

Mecanism, 251

Beneficii pentru renunțarea la fumat, 251

Ajutor pentru renunțarea la fumat, 252
țigări electronice, 255**NUTRIȚIE, 255**

Dietele mediteraneene și alte diete, 255

Acizi grași, inclusiv trans-grasimi, 256

Acizi grași polinesaturați, pește și uleiuri
de pește, 257

Vitamine, 257

Fibră, 257

Minerale - sodiu și potasiu, 257 alcool,
257**ACTIVITATE FIZICĂ, 258**Dovezi epidemiologice ale beneficiilor
exercițiului, 258

Definiții ale activității fizice,

Exerciții și fitness, 258

Măsurarea activității fizice, 258

Exerciții aerobice și fitness
cardiorespirator, 259Dozare: intensitate, durată și frecvență,
260

Antrenament pe intervale, 260

Mers pe jos, 260

Antrenamentul de rezistență, 261

Comportament sedentar, 261

Mecanisme, 262

Studii de intervenție, 262

Recomandări privind exercițiul, 263

Siguranță, 263

REHABILITARE CARDIACĂ, 263

Definiție și componente de bază, 264

Insuficiență cardiacă, 266

**ADOPTAREA ȘI ADERAREA LA
SCHIMBĂRILE STILULUI DE VIAȚĂ ȘI
CARDIAC****REABILITARE, 266****REFERINȚE, 267**

Se crede că peste 90% din toate decesele cauzate de boli cardiovasculare (BCV) pot fi prevenite prin modificări ale stilului de viață. În studiul INTERHEART, un studiu caz-control al infarctului miocardic (IM) în 52 de țări din întreaga lume, nouă factori de risc legați de stilul de viață au reprezentat 90% din riscul la bărbați și 94% din riscul la femei.¹ Cei nouă factori de risc au fost: (1) lipide anormale, (2) fumat, (3) hipertensiune arterială, (4) diabet, (5) obezitate abdominală, (6) factori psihosociali, (7) consum redus de fructe și legume, (8) consum de alcool și (9) lipsa activității fizice regulate. Țările occidentale au înregistrat o scădere a mortalității cauzate de BCV în ultimele decenii, mortalitatea scăzând la mai puțin de o treime din nivelurile anterioare în unele țări. Jumătate din această scădere impresionantă a mortalității prin boli coronariene în ultimele trei până la patru decenii este în general atribuită efectelor - modificărilor stilului de viață la nivel de populație, în principal reduceri ale fumatului și colesterolului prin dieta îmbunătățită, iar scăderea rămasă este atribuită tratamentelor îmbunătățite, inclusiv terapiei medicale pentru factorii de risc cardiovascular.²

Revascularizarea prin intervenție coronariană percutanată - (PCI) sau bypass coronarian (CABG), indiferent dacă este în situație acută sau electivă, abordează nevoia de îmbunătățire a aportului de oxigen în zona afectată a miocardului, dar nu abordează procesul de aterosclerotic de bază. Pentru aceasta este necesară prevenirea secundară cuprinzând adaptarea stilului de viață și tratamentul medical, iar efectele acestor adaptări au debut rapid. În studiul Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS) 5, un studiu multicentric de 18.809 de pacienți din 41 de țări, pacienții au fost evaluați pentru aderarea la factorii de stil de viață dieta, exerciții fizice și fumat la o lună după IM și ulterior urmăriți pentru un total de 6 luni pentru evenimente cardiovasculare. Pacienții care au raportat că sunt fumători persistenți și nu au respectat recomandările de dietă și exerciții fizice au avut un risc de 3,8 ori mai mare de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces, comparativ cu fumătorii care nu și-au modificat dieta și exercițiile fizice.³ Renunțarea la fumat a fost asociată cu o reducere cu 43% a riscului de infarct miocardic recurent în următoarele 5 luni, iar aderarea la dietă și exerciții fizice a fost asociată cu o reducere de 48%. Deși acesta a fost un studiu observațional și efectele pot fi supraestimate, datele ilustrează că

efectele potențiale ale modificărilor stilului de viață la pacienții cardiaci sunt considerabile chiar și pe termen scurt.

În ciuda deceniilor în care s-au recomandat modificări ale stilului de viață la pacienții cu BCV, absorbția rămâne în cel mai bun caz suboptimă. În sondajul EUROASPIRE IV, un studiu transversal de prevenție secundară la 8000 de pacienți cu boală coronariană în 78 de centre din 24 de țări europene, modificările stilului de viață nu au fost adoptate pe scară largă: activitate fizică redusă sau deloc raportată de 59,9%, 48,6% dintre cei care fumau la momentul evenimentului lor erau încă obezi 37,64%, nu erau încă obezi. Țintă de tensiune arterială mai mică de 140/90 mm Hg, 80,5% au avut colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) peste obiectivul de 1,8 mmol/L și 26,8% au raportat că au diabet. Jumătate dintre pacienți (50,7%) li s-a oferit reabilitare cardiacă și 81,3% dintre aceștia au participat doar la jumătate din program. S-a observat o aderență ceva mai bună pentru principalele medicamente cardioprotectoare, agenți antiplachetari și statine. Acestea au fost prescrise pe scară largă și au fost folosite de 85% până la 94% din populație. Aceste cifre sunt de natură să ofere o perspectivă optimistă asupra stării prevenției secundare din cauza mecanismelor de selecție atât în ceea ce privește centrele participante, cât și pacienții.⁴ Astfel, implementarea adaptărilor stilului de viață la pacienții cu boală coronariană continuă să prezinte o provocare.

În capitolul următor, vor fi tratați factorii de stil de viață ai fumatului, activității fizice și nutriției, precum și problemele de reabilitare cardiacă legate de aderență, în timp ce lipidele, gestionarea greutății și factorii psihosociali (stresul și depresia) sunt tratați în alte capitole.

FUMAT**Epidemiologie**

Fumatul este un factor de risc puternic pentru boala coronariană și, datorită utilizării crescute persistente a produselor din tutun, rămâne responsabil pentru o mare parte a

cazurilor de boli coronariene. În studiul INTERHEART, fracția atribuibilă populației pentru fumat în cauza MI a fost de 35,7%.¹ Fumatul a scăzut în lumea occidentală în ultimele decenii, iar această scădere a fost o contribuție importantă la scăderea observată a mortalității cauzate de bolile coronariene. Cu toate acestea, se estimează că fumatul activ și pasiv rămâne responsabil pentru mai mult de 480.000 de decese anuale în Statele Unite, echivalent cu unul din cinci decese, aproape jumătate dintre acestea din cauza BCV.⁵ Scăderea fumatului a fost cea mai mare în rândul fumătorilor ușoare, bărbaților și celor privilegiați din punct de vedere socioeconomic, ceea ce a dus la creșterea disparităților în bolile atribuibile fumatului. Chiar și la fumătorii cu boală coronariană stabilită, mulți continuă să fumeze. Datele sondajelor europene indică faptul că 16% dintre pacienții cu boală coronariană sunt fumători la mai mult de un an de la eveniment și doar jumătate dintre fumători s-au lăsat de fumat. Sondajul a constatat, de asemenea, că instrumentele de renunțare la fumat au fost subutilizate.⁴

Tipuri, doze și fumat pasiv

Fumatul este un factor de risc puternic și independent pentru toate bolile cardiovasculare. În medie, fumătorii își reduc durata de viață cu 10 ani, iar riscul lor de a dezvolta BCV este crescut de două până la trei ori.⁶ La fumătorii mai tineri riscul în exces este de cinci ori mai mare decât la nefumătorii de vârstă similară.⁷ Toate tipurile de tutun sunt dăunătoare, fie că sunt cu conținut scăzut de gudron („ușoare” sau „ușoare”), țigări cu filtru, pipă sau trabuc. Mai mult decât atât, un risc semnificativ crescut este încă observat la fumătorii care au inhalare limitată de fum, cum ar fi fumătorii obișnuiți de pipă sau de trabucuri. Nu există o limită inferioară sub care fumatul este sigur. Fumatul pasiv sau fumul de tutun din mediul înconjurător cresc, de asemenea, riscul de apariție a bolilor legate de fumat. De exemplu, sa raportat că expunerea la locul de muncă la fumul de tutun din mediu crește riscul de IM cu aproximativ 20% până la 30%.^{8,9} Efectul dăunător al fumului de tutun din mediul înconjurător este coroborat de studiile pe animale și mecanice care arată niveluri măsurabile de tutun și substanțe de degradare a nicotinei în sângele și urina fumătorilor pasivi și un efect măsurabil asupra funcției endoteliale și agregării trombocitelor la subiecții de studiu expuși la fumatul pasiv.⁶ În mod corespunzător, din moment ce legislația privind fumatul pasiv a fost implementată în diferite situații, rata IM a scăzut cu aproximativ 17%.¹⁰ Această scădere a incidenței IM a fost observată în principal în rândul nefumătorilor. Aceste date indică faptul că pacienții cu risc crescut de BCV, inclusiv pacienții post-IM, trebuie sfătuiți să evite expunerea la fumul de tutun din mediu.¹¹ Tutunul fără fum, care este popular în unele subgrupuri, cum ar fi, de exemplu, „snus” (un tutun umed sub formă de pulbere plasat sub buza superioară), este, de asemenea, asociat cu un risc mic, dar semnificativ crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral.¹²

Mecanism

Efectele fumatului asupra patogenzei cardiovasculare sunt mai multe. Când tutunul este ars, mii de compuși chimici sunt dezvoltați și inhalați. Acești compuși chimici au numeroase efecte asupra sistemului cardiovascular. Fumatul acționează cronic prin accelerarea procesului aterosclerotic și acut prin creșterea riscului de rupere a plăcii și de formare a trombilor. Esențial pentru efectele fumatului este creșterea stresului oxidativ și a disfuncției și leziunilor endoteliale (Fig. 18.1).

Plăcile aterosclerotice ale fumătorilor sunt mai vulnerabile cu compoziție nefavorabilă a lipidelor plăcii, degradarea activității inflamatorii a proteinelor matricei extracelulare și capace fibroase mai subțiri prin activarea inadecvată a metaloproteinelor matriceale și risc mai mare de hemoragie intraplaacă. Expunerea la fumat afectează echilibrul factorilor procoagulanți și anticoagulanți conducând la o stare protrombotică cu activare crescută a trombocitelor, activarea căilor de coagulare și reglarea în jos a căilor fibrinolitice. Aceste mecanisme conduc, de asemenea, la un risc mai mare de tromboză în stent la fumători, iar efectele protrombotice sunt amplificate de utilizarea concomitentă a contraceptivelor orale. Alte efecte includ modificări ale funcției vasomotorii prin afectarea funcției endoteliale, creșterea numărului de leucocite și scăderea colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C).^{6,13}

Corespunzător acestor efecte, după renunțarea la fumat riscul cardiovascular scade într-o manieră bifazică cu debut rapid al reducerii prin scăderea înclinației la formarea de trombi și creșterea stabilității plăcii, urmată de efecte pe termen mai lung în reducerea progresiei bolii aterosclerozei. Primele efecte cardiovasculare benefice ale renunțării la fumat se văd, de asemenea, foarte curând după renunțare: în câteva ore, ritmul cardiac (HR) scade și monoxidul de carbon revine la normal; în câteva zile până la săptămâni, efectele asupra trombocitelor și funcției endoteliale sunt inversate. În mod corespunzător, riscul de evenimente recurente după renunțare scade imediat. Într-un studiu privind renunțarea la fumat după infarct miocardic, fumătorii care s-au lăsat în prima lună au avut un risc redus cu 43% de evenimente recurente în următoarele 5 luni în comparație cu fumătorii care continuau să fumeze.³ Această primă reducere a riscului este urmată de un efect mai prelungit, iar studiile epidemiologice au arătat că riscul de evenimente recurente la foștii fumători se apropie de cel al fumătorilor niciodată asimptotic cu 15 până la 20 de ani.^{14,15} Deși placa de ateroscleroză nu este dizolvată după renunțarea la fumat, stabilitatea plăcii este crescută și plăcile sunt mai puțin predispușe la ruptură și eroziune care cauzează IM.¹³

Beneficii pentru renunțarea la fumat

Dovezile privind efectele renunțării la fumat se bazează pe studii observaționale ale renunțării la fumat în rândul populației generale, precum și al pacienților cardiaci. Fumătorii care renunță la fumat în contextul unui eveniment cardiovascular diferă de fumătorii care continuă să fumeze în ceea ce privește alte aspecte asociate cu riscul cardiovascular: ei, de exemplu, au mai multe șanse să adere la alte modificări ale stilului de viață și la medicație. Prin urmare, aceste studii au riscul inherent de a supraestima beneficiile renunțării la fumat. Cu toate acestea, având în vedere dovezile puternice ale efectelor fumatului din știința de bază, studiile pe animale și studiile observaționale, precum și studiile de intervenție mecanică pe termen scurt, dovezile care susțin beneficiile cardiovasculare și beneficiile generale pentru sănătate ale renunțării la fumat sunt copleșitoare.

La un fumător, renunțarea la fumat este potențial schimbarea stilului de viață cu cel mai mare impact asupra riscului de evenimente recurente. Deoarece fumatul are efecte atât de profunde asupra stării generale de sănătate, beneficiile renunțării sunt multiple. Renunțarea la fumat la pacienții cu boală coronariană a fost asociată cu un risc de mortalitate redus cu 36% și cu un risc redus cu 32% de infarct miocardic letal în comparație cu fumătorii care continuă să fumeze într-o meta-analiză mare (Fig. 18.2).¹⁶ Acest beneficiu a fost constant în funcție de sex, vârstă și durata urmăririi. Datorită efectului

relativ mic al intervenției asupra prevalenței fumatului , sunt în general necesare studii randomizate pe scară largă pentru renunțarea la fumat. Puținele studii randomizate controlate existente privind renunțarea la fumat cu mortalitate sau morbiditate

Disfuncția și leziunea celulelor endoteliale:

- Citokine proinflamatorii
- Molecule de adeziune
- Reglarea trombozei și fibrinolizei
- Tonul vascular

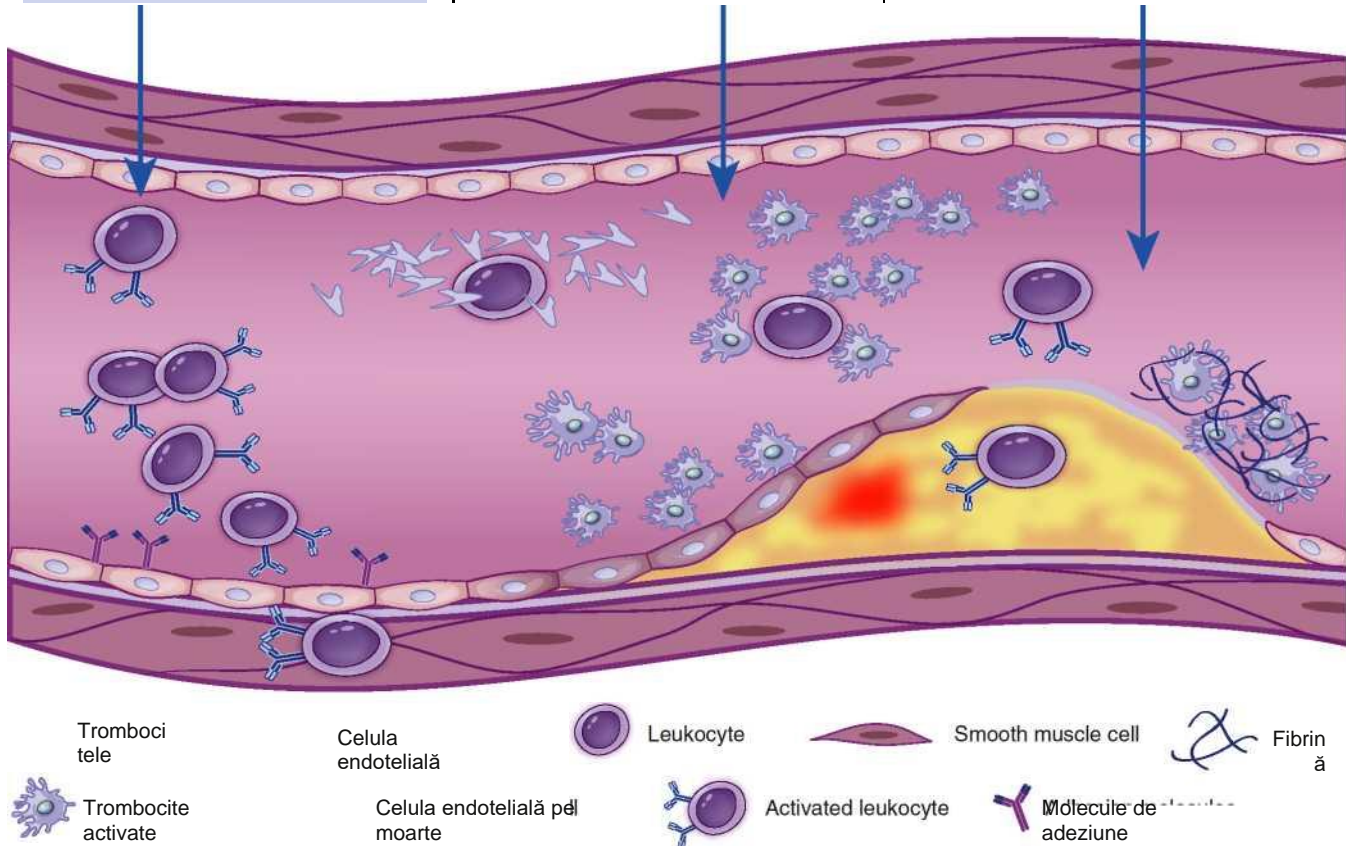
Stare protrombotică:

- Creșterea numărului de trombocite

Fumat

- Activarea trombocitelor
- Supreglarea factorilor de coagulare
- Reglarea în jos a factorilor antitrombotici și a fibrinolizei
- Vulnerabilitatea plăcii:**
- Compoziția lipidică
- Inflamație

- Leziuni endoteliale
- Capă fibroasă subțire
- Activarea metaloproteinazei matriceale
- hemoragie



SMOCHIN. 18.1 Prezentare generală a efectelor aterotrombotice ale expunerii la fumat. (Modificat din Csordas A, Bernhard D. *Biologia din spatele efectelor aterotrombotice ale fumului de țigară*. Nat Rev Cardiol. 2013;10(4):219-230.)

rezultatele indică efecte similare cu cele raportate în meta-analizele observaționale.^{17,18}

Ajutor pentru renunțarea la fumat

Renunțarea la fumat este dificil de realizat deoarece obiceiul creează dependență puternic farmacologic și psihologic și este impus de obiceiurile de fumat din mediul familial și social al pacientului. Cel mai important predictor al renunțării cu succes la fumat este motivația pacientului. Studiile au arătat că alți factori afectează și probabilitatea de a renunța la fumat; femeile, persoanele defavorizate din punct de vedere socio-economic și pacienții cu simptome depresive sunt mai puțin probabil să-și atingă obiectivul. Ca și în cazul altor schimbări ale stilului de viață, sprijinul din partea mediului înconjurător, inclusiv prin legislația împotriva tutunului și modificările politicilor, este important pentru efecte durabile.

Pentru a renunța la fumat, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să transmită pacientului un mesaj puternic, clar și consecvent. Obiceiurile de fumat ar trebui abordate în orice contact cu pacienții cu BCV, iar fumătorii ar trebui încurajați să renunțe, indiferent de vârstă.¹¹⁻¹⁹ Contactele cu pacientul în timpul internării în spital pentru un eveniment cardiovascular

sau pentru revascularizare sunt momente de oportunitate de întărire a mesajului. În special, sfaturile scurte de la medici, asistente medicale și alți profesioniști din domeniul sănătății sunt intervenții bazate pe dovezi care cresc probabilitatea de a renunța cu 60% până la 70%.^{20,21} Profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să evalueze dependența de nicotină²² și gradul de motivare a pacientului, stabiliți o dată de renunțare și organizați urmărirea (vezi cele cinci Ca în Tabelul 18.1). Fumătorii trebuie informați că renunțarea la fumat este însoțită de o creștere medie în greutate de 5 kg, dar că beneficiile pentru sănătate ale renunțării la fumat depășesc cu mult efectele potențiale creșterii în greutate.

Majoritatea fumătorilor care renunță la fumat o fac fără ajutor. Consilierea individuală, de grup și telefonică crește ratele de renunțare la fumat, în timp ce reducerea fumului, eliminarea nicotinei, tehnicile de relaxare, hipnoza și acupunctura sunt metode care nu s-au dovedit de succes în studii. Ratele de renunțare pot fi crescute prin utilizarea agenților farmacologici care diminuează simptomele de sevraj la fumătorii dependenți (Tabelul 18.2). Terapia de înlocuire a nicotinei, bupropionul antidepressiv ușor și

Review: Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease

Comparison: Ceased vs. continued smoking

Outcome: Total deaths

18

Lifestyle Interventions

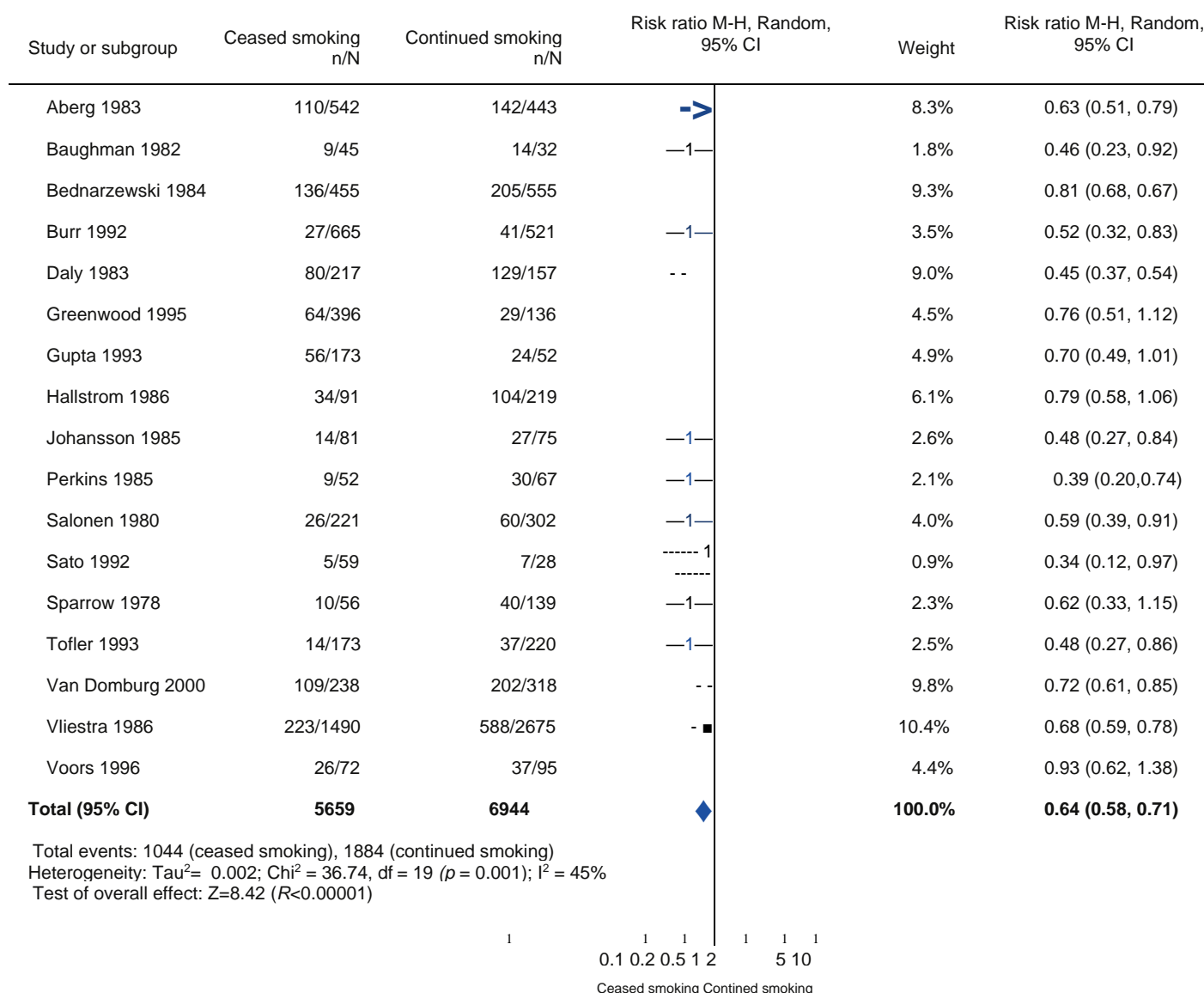


FIG. 18.2 Cochrane review smoking cessation after coronary heart disease. CI, Confidence interval; df, degrees of freedom; M-H, Mantel-Haenszel; n/N, number of deaths/total number of study subjects in group. (Based on Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):DOI 10.1002/14651858.CD003041.)

TABELUL 18.1 Cele cinci de la renunțarea la fumat

A-Întrebați:	Întrebați sistematic despre statutul de fumat la fiecare oportunitate.
A-Sfat:	îndemnați fără echivoc toți fumătorii să renunțe.
A-Evaluează:	Stabiliți gradul de dependență și de pregătire al persoanei a renunța.
A-Asistență:	Acordați o strategie de renunțare la fumat, inclusiv setarea o dată de renunțare, consiliere comportamentală și asistență farmacologică.
A-Arrange:	Aranjați un program de urmărire.

S-a demonstrat că agoniștii parțiali ai nicotinei vareniclina și citizina cresc ratele de renunțare.²³ Terapia de înlocuire a nicotinei, indiferent dacă este administrată sub formă de gumă, platură transdermic, spray nazal, pastilă sau inhalator, a crescut rata de succes cu 84%.^{24, 25} Bupropionul a avut efecte similare

(rata de renunțare a crescut cu 82%), confirmată de studii comparative cap la cap. Vareniclina a fost testată în principal împotriva terapiei singulare de înlocuire a nicotinei și s-a dovedit că are ca rezultat o rată de succes cu aproximativ 50% mai mare. Cu toate acestea, terapiile combinate ale terapiei de substituție cu nicotină sunt mai eficiente decât utilizarea individuală.²⁴ O combinație de terapie de înlocuire cu vareniclină și nicotină poate fi superioară fiecăreia utilizată singur.²⁶ Citizina, deși mai puțin studiată, s-a dovedit că crește ratele de renunțare și poate fi mai eficientă din punct de vedere clinic și mai rentabilă decât vareniclina, deși nu au fost comparate cap la cap.^{23 - 27} Citizina nu este aprobată pentru ajutor pentru renunțarea la fumat de către autoritățile de reglementare din afara Europei de Est. A existat inițial îngrijorare cu privire la posibilele efecte adverse minore ale vareniclinei asupra rezultatelor BCV, dar aceste efecte adverse nu au fost confirmate²³ iar terapia de înlocuire a nicotinei, bupropiona și vareniclina sunt considerate în prezent agenți siguri de utilizat, inclusiv la pacienții cardiaci.


TABEL 18.2 Ajutor pentru renunțarea la fumat

	DURATA TRATAMENTULUI	MOD DE UTILIZARE	MECANISM	EFICACITATE RELATĂ LA PLACEBO	EFECTE ADVERSE COMUNE (1-10%)	EFICACITATE RELATIVA	NOTA
NR	Doza ajustată la nivelul de dependență și redusă treptat. Până la 3 luni, tratament prelungit nu este asociat cu un efect mai bun, dar este de preferat reabsorbției fumatului	Plasture, gumă, pastilă, inhalator, spray nazal	Stimulează receptorii nicotinici de acetilcolină din SNC și reduce simptomele de sevraj	SAU 1,6 față de control, combinația mai multor produse NR a crescut eficacitatea	Iritație locală, durere și parestezie, cefalee, greață, amețeli, sughiț, stomac deranjat	+ ca monoterapie, ++ în combinație	
Bupropion	150 mg pe zi timp de 3-4 zile, urmate de 150 mg bid timp de 7-12 săptămâni, până la 6 luni	Renunțarea la fumat planificată după 1 săptămână de tratament	Antidepresiv, inhibă recaptarea noradrenalinei și dopaminei	SAU 1,9 vs. control	Insomnie, uscăciune a gurii, dureri abdominale, greață, uscăciune bucală, constipație	+	Atenție la pacienții cu risc de convulsii. Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale dispoziției.
vareniclina	0,5 mg zilnic timp de 1-3 zile, 0,5 mg bid timp de 4-7 zile, apoi 1 mg bid timp de 12 săptămâni	Renunțarea la fumat planificată după 1 săptămână de tratament	Agonist parțial al receptorului de nicotină cu efecte agoniste și antagoniste	OR 1,8 față de bupropion, nu este documentat mai eficient decât combinația de NR	Greață, rinită, tulburări de somn, vărsături, obstipație, flatulență, cefalee, schimbarea apetitului, dispnee, dureri în piept, mialgii, amețeli	++	Doza redusă în insuficiență renală (GFR < 30 ml/min) Atenție la pacienții cu antecedente de tulburări psihiatrice, inclusiv depresie, anxietate sau tentative anterioare de sinucidere

SNC, sistemul nervos central; GFR, rata de filtrare glomerulară; NR, înlocuitor de nicotină; SAU, raportul de cote.

E-tigarete

Tigarile electronice (tigarile electronice) au fost introduse recent și au obținut o popularitate tot mai mare. Țigara electronică este un vaporizator electronic pentru livrarea de nicotină. Deoarece nicotina dă dependență, țigările electronice pot fi privite fie ca un produs farmaceutic pentru renunțarea la fumat și tratate conform legislației farmaceutice, fie ca un produs din tutun reglementat de reglementările pentru produsele din tutun. Dependența de nicotină pe termen lung și utilitatea țigărilor electronice ca - instrument de renunțare la fumat nu au fost încă clarificate. În prezent, nu există dovezi suficiente că țigările electronice sunt eficiente în sprijinirea renunțării la fumat.²⁸ Au fost exprimate îngrijorări cu privire la o probabilitate tot mai mare de dependență de nicotină la tineri dacă țigările electronice sunt percepute ca acceptabile din punct de vedere social. Cu toate acestea, țigările electronice au fost folosite ca mijloc de reducere a efectelor nocive ale fumatului pentru fumătorii care nu pot sau nu doresc să se lase. Deși nu există nicio îndoielă că țigările electronice sunt mai puțin dăunătoare decât țigările de fumat, consecințele pe termen lung nu sunt cunoscute și, la momentul scrierii, liniile directe de pe ambele maluri ale Atlanticului recomandă grijă. Cu toate acestea, utilizarea pe termen scurt nu a fost asociată cu riscuri pentru sănătate.

NUTRIȚIE

O dietă sănătoasă este recunoscută ca o piatră de temelie în menținerea sănătății cardiovasculare. Obiceiurile alimentare influențează nu numai BCV, ci și alte boli cronice, inclusiv - cancerul. Efectele dietei asupra sănătății cardiovasculare se datorează unui număr de factori cunoscuți și necunoscuți, inclusiv efectele asupra lipoproteinelor. O serie de constituenți ai alimentelor au fost identificați și testați în studii randomizate controlate, dar toți au fost dezamăgitori. În general, atunci când urmează recomandările pentru un model alimentar sănătos, nu sunt necesare suplimente alimentare. În plus față de regimul alimentar, aportul de energie ar trebui limitat la ceea ce este necesar pentru a menține sau obține o greutate corporală sănătoasă, adică un indice de masă corporală (IMC) de 20 până la 25 kg/m². Mai multe studii au raportat că pacienții cu boală coronariană care sunt supraponderali au rate de mortalitate mai scăzute decât pacienții cu boală coronariană cu greutate normală. Acest lucru a fost numit paradoxul obezității și este observat și în insuficiența cardiacă cronică, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și alte boli cronice. Dacă această asocieră este cauzală sau cauzată de părtinire în studiile observaționale rămâne neclar. Nu a fost întreprins niciun studiu randomizat la scară largă privind pierderea substanțială în greutate la pacienții cu boală coronariană cu obiective BCV. În studiul Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), un studiu randomizat de scădere în greutate și activitate fizică la pacienții supraponderali și obezi cu diabet de tip 2, nu a existat niciun beneficiu al unei scăderi modeste în greutate (2,5%) asupra rezultatului primar combinat pe o perioadă de urmărire de 9 ani (raportul de risc 0,95, $p = 0,51$).²⁹ Cu toate acestea, studiul suedez asupra obezității, un studiu controlat, nerandomizat, care compară rezultatul - intervenției chirurgicale bariatrice cu îngrijirea obișnuită la subiecții obezi, a constatat o incidență redusă cu 33% (0,54-0,83) a evenimentelor BCV fatale și nefatale la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală.³⁰ Pierderea în greutate la pacienții supraponderali este asociată cu efecte benefice multiple asupra factorilor de risc cardiovascular, cum ar fi dislipidemia, hipertensiunea și hiperglicemia, iar menținerea unei greutăți corporale normale rămâne un obiectiv în prevenirea secundară a

bolii coronariene.^{11, 31}

Diete mediteraneene și alte diete

Dieta mediteraneană este o dietă similară cu modelele alimentare tradiționale din Grecia, Italia și Spania. Dieta a fost descrisă pentru prima dată ca fiind benefică în studiul pe șapte țări în care a fost studiată dieta din insula grecească Creta.³² Dieta mediteraneană este definită ca o dietă bogată în uleiuri de măsline, fructe, legume, leguminoase, cereale nerafinate și pește; un consum moderat de vin și produse lactate (brânză și iaurt); și un consum relativ redus de carne. Tiparele dietetice mediteraneene tind să fie moderate în grăsimi totale, sărace în grăsimi saturate și bogate în fibre și acizi grași polinesaturați, inclusiv acizi grași n-3 (omega 3) proveniți din consumul de pește.¹⁹ Dieta mediteraneană a fost declarată de UNESCO pe Lista reprezentativă a patrimoniului cultural imaterial al umanității din țările mediteraneene Portugalia, Spania, Italia, Croația, Grecia și Maroc.

Dovezile pentru efectul benefic al dietei mediteraneene provin din studii observaționale multicentrice și meta-analize și, de asemenea, din studii controlate randomizate. Meta-analizele studiilor observaționale ale dietei mediteraneene în prevenția primară au descoperit o incidență redusă a diabetului, concentrații mai scăzute de trigliceride, niveluri mai scăzute de zahăr din sânge și tensiune arterială mai scăzută.³³ Meta-analize recente, cuprinzând date de la mai mult de 4 milioane de indivizi, au constatat reduceri semnificative ale mortalității globale de 8% și ale morbidității prin BCV de 10%.^{34, 35} Trebuie remarcat, totuși, că două recenzii Cochrane din 2013 au găsit doar dovezi limitate până în prezent în studiile randomizate că dieta mediteraneană sau consumul crescut de fructe și legume au avut un efect benefic asupra riscului de BCV.^{36, 37}

Cele două studii principale care arată un beneficiu al dietei mediteraneene asupra rezultatelor cardiovasculare sunt studiul Lyon Diet Heart și studiul Prevencion con Dieta Mediterránea (PREDIMED). Pe baza acestor studii, a plauzibilității prin studii mecaniciste și a dovezilor coplesitoare din studiile observaționale, ghidurile din 2016 pentru prevenirea secundară recomandă o dietă apropiată de dieta mediteraneană^{11, 19} (Caseta 18.1).

Studiul PREDIMED a fost un studiu multicentric spaniol care compară trei diete: două brațe cu o dietă mediteraneană suplimentată fie cu ulei de măsline extravirgin, fie cu amestecuri de nuci și un braț cu o dietă săracă în grăsimi, la 7447 de persoane fără BCV, dar cu risc crescut de a dezvolta BCV. Dieta mediteraneană recomandată a fost bogată în ulei de măsline, nuci, fructe, legume, leguminoase, pește și vin și săracă în băuturi cu sifon, produse de panificație, carne roșie și grăsimi tartinate. De asemenea, grupul de dietă cu conținut scăzut de grăsimi a recomandat fructe, legume și pește/fructe de mare, pe lângă produsele lactate cu conținut scăzut de grăsimi și cartofi, paste și orez, în timp ce peștele gras, uleiul de măsline și nucile au fost descurajate. Studiul a fost oprit după 4,8 ani după o analiză intermediară care a constatat că dieta mediteraneană era superioară. A existat o reducere generală de 30% a rezultatului principal al evenimentului cardiac advers major (MACE) al IM, accident vascular cerebral sau deces din cauze de BCV, cu o reducere similară a riscului în grupul cu fructe cu coajă lemnoasă și în grupul cu ulei de măsline extravirgin.³⁸ Riscul absolut în studiul PREDIMED, deși bazat pe indivizi cu factori de risc pentru BCV, a fost scăzut, cu rata globală a evenimentelor BCV în intervalul de 4% pe an. Principala diferență între grupuri a fost accidentul vascular cerebral. S-a raportat că reducerile realizate sunt în concordanță cu cele calculate pe baza populației

PREDIMED care a aplicat reducerile de risc obținute în urma studiilor observaționale asupra componentelor dietetice individuale.

CASETA 18.1 Exemplu de Recomandat Model alimentar pentru prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare

Alegeți un model alimentar care pune accentul pe aportul de legume, fructe, cereale integrale, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, carne de pasăre, pește, leguminoase, uleiuri vegetale netropicale și nuci și limitează consumul de băuturi îndulcite cu zahăr și carne roșie:

- AG saturate ar trebui să reprezinte < 5-10% din aportul total de energie, prin înlocuirea cu PUFA.
- Aportul de AG trans nesaturați ar trebui să fie cât mai mic posibil, de preferință fără aport din alimente procesate și < 1% din aportul total de energie de origine naturală.
- Reduceți aportul de sodiu la < 5 g pe zi; la pacienții cu hipertensiune arterială se urmărește 2,4 g sau mai puțin.
- 30-45 g de fibre pe zi, de preferință din produse din cereale integrale
- 200 g de fructe pe zi (2-3 porții)
- 200 g de legume pe zi (2-3 porții)
- Pește cel puțin de două ori pe săptămână, dintre care una să fie pește gras
- Consumul de băuturi alcoolice ar trebui limitat la 2 pahare pe zi (20 g/zi alcool) la bărbați și 1 pahar pe zi (10 g/zi alcool) pentru femei.
- de băuturi răcoritoare îndulcite cu zahăr și băuturi alcoolice - trebuie descurajat.

FA, acizi grași; PUFA, acizi grași polinesaturați.

Modificat din Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. Ghidul AHA/ACC 2013 privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129(25 Suppl 2):S76-S99, 2014; Perk J, De BG, Gohlke H, et al. Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-1701.

Procesul PREDIMED a fost de asemenea criticat. Aceste - critici includ faptul că a fost oprită devreme și că efectele au fost observate doar la începutul studiului și au fost mediate exclusiv de reducerea accidentului vascular cerebral. De asemenea, criticii au sugerat că dieta de control nu era doar săracă în grăsimi, ci și bogată în carbohidrați, sau că dieta de control nu era suficient de săracă în grăsimi.³⁹ În cele din urmă, reducerea absolută a riscului a fost limitată, iar concluziile generale puternice se bazează pe un număr relativ scăzut de evenimente.

Studiul PREDIMED a fost un studiu de prevenire primară la persoane cu risc ridicat. Singurul studiu de prevenire secundară alimentat pentru evenimentele BCV a fost Lyon Diet Heart Study, în care 605 de pacienți cu IM au fost randomizați la o recomandare de dietă mediteraneană față de nicio recomandare bazată pe un studiu specific. Acest studiu a fost, de asemenea, oprit devreme. Studiul a constatat o reducere a riscului pentru rezultatul principal al morții cardiace sau IM de 73% după 27 de luni, iar efectul a fost menținut după 4 ani de urmărire.⁴⁰⁻⁴¹

Efectul dietei asupra riscului de BCV pare să fie rapid, cu diferențe semnificative observate în decurs de un an, ceea ce este, de asemenea, în concordanță cu studiile observaționale asupra populației⁴² și cu efect asupra rezultatelor intermediare în studiile de hrănire controlată. După cum sa menționat anterior, mecanismele potențiale sunt multiple: s-a demonstrat că dieta mediteraneană reduce prevalența sindromului metabolic și, la pacienții cu diabet, îmbunătățește controlul glicemic. S-a demonstrat, de asemenea, că această dietă reduce progresia intima medie, reduce tensiunea arterială, reduce inflamația de grad scăzut, îmbunătățește sensibilitatea la insulină și reduce utilizarea medicamentelor antihiperglicemice.⁴³⁻⁴⁷ Este important, deși dieta mediteraneană duce și la un control îmbunătățit al greutateii, efectele benefice nu sunt mediate prin

pierderea în greutate, ci în primul rând prin compoziția dietei.

Alte modele alimentare considerate benefice sunt Abordările dietetice pentru stoparea hipertensiunii (DASH), recomandate și de Asociația Americană a Inimii (AHA).¹⁹ Dieta DASH este bogată în legume, fructe, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, cereale integrale, carne de pasăre, pește și nuci și este săracă în dulciuri, băuturi îndulcite cu zahăr și carne roșie. Dieta DASH este bogată în potasiu, magneziu și calciu, precum și în proteine și fibre, dar mai puțină în grăsimi totale decât dieta mediteraneană. Dietele vegetariene, care sunt, de asemenea, foarte sărace în grăsimi totale, s-au dovedit, de asemenea, oarecum benefice pentru obiectivele BCV în studii observaționale și studii mai mici.⁴⁸ O problemă cu dietele care sunt foarte sărace în grăsimi este plăcerea mai mică și, prin urmare, la unele grupuri de pacienți aderarea mai scăzută la dietă.

Pe baza totalității dovezilor din studiile observaționale și studiile de intervenție asupra nutrienților individuali, precum și din studiile PREDIMED și DASH, există un consens la nivel mondial că modelele alimentare sănătoase sunt de o importanță mai mare decât nutrienții individuali pentru prevenirea BCV.

Acizi grași, inclusiv trans-grasimi

Acizii grași (AG) sunt disponibili ca AG saturați, acizi grași mononesaturați (MUFA) și acizi grași polinesaturați (PUFA). Un aport mai mare de FA saturate provine în principal din produsele de origine animală, inclusiv din carne și produse lactate, și este asociat cu LDL-C mai mare, HDL-C mai scăzut și risc mai mare de BCV. În schimb, un aport mai mare de PUFA, în special, este asociat cu un risc mai scăzut de BCV. Înlocuirea MUFA cu FA saturate scade LDL-C și, într-o oarecare măsură, HDL-C, dar dovezile unui efect benefic asupra rezultatului BCV sunt limitate. Înlocuirea PUFA cu AG saturate este asociată cu un risc redus, în timp ce înlocuirea cu carbohidrați este asociată cu un profil de risc mai diabetogen, trigliceride mai mari, HDL-C mai scăzut și un risc mai mare de BCV.

O meta-analiză din 2014 a pus la îndoială efectul dăunător al consumului de FA saturate și a condus la discuții considerabile.⁴⁹ Cu toate acestea, punctul cheie este cu ce sunt înlocuite FA saturate, așa cum s-a descris anterior. Astfel, grăsimile saturate de animale ar trebui înlocuite în principal cu grăsimi nesaturate, adică uleiuri vegetale. Aceștia sunt constituenți cheie în dieta mediteraneană. Recomandările alimentare predominante includ consumul de alimente sărace în grăsimi saturate, grăsimile saturate reprezentând maximum 10% din aportul total de energie sau, de preferință, mai puțin.^{11, 19}

Aportul alimentar de colesterol are un efect limitat asupra lipoproteinelor serice, în comparație cu efectul FA și carbohidraților, iar majoritatea ghidurilor nu oferă o recomandare specifică privind consumul de colesterol.

Trans FA sunt produse dezvoltate industrial pentru a întări grăsimile lichide pentru răspândire. Un aport mai mare de FA trans duce la un nivel mai mare de LDL-C, un HDL-C mai scăzut și un risc mai mare de BCV. Asocierea a fost dovedită fără îndoială. Orientările în vigoare recomandă să nu se consume trans FA-uri produse industrial. Mai multe țări au introdus legi care interzic utilizarea trans-FA, iar această interdicție poate fi asociată cu scăderea abruptă a mortalității prin BCV observată în unele țări. În Statele Unite, FA trans au fost clasificate ca nesigure de Food and Drug Administration (FDA) și sunt eliminate treptat din producția de alimente.

Acizi grași polinesaturați, pește și uleiuri de pește

PUFA includ AG n-6 (omega 6), derivate în principal din alimente vegetale, și AG n-3 (omega 3), derivate în principal din uleiuri și grăsimi de pește. Acidul eicosapentaenoic n-3 și acidul docosa hexaenoic (EPA/DHA) sunt subclase deosebite de importante ale n-3 FA. Aportul alimentar de pește este asociat cu un risc mai scăzut de BCV. Asocierea nu este liniară, cu cel mai mare risc observat pentru lipsa consumului de pește. Se crede că efectul benefic este mediat prin conținutul de n-3 FA. Mai multe studii randomizate în prevenirea secundară a BCV au testat efectul suplimentării cu EPA/DHA sub formă de capsule cu ulei de pește. Acestea nu au arătat în mod constant un efect benefic, iar o lipsă de efect asupra rezultatelor BCV a fost confirmată într-o meta-analiză care a inclus 20 de studii de prevenire secundară cu mai mult de 60.000 de pacienți.⁵⁰ În general, suplimentarea cu n-3 nu a fost asociată cu un risc mai scăzut de mortalitate de orice cauză, moarte cardiacă, moarte subită, IM sau accident vascular cerebral. Recomandarea este astfel să consumați pește de două ori pe săptămână sau mai mult, cu una dintre mesele care conțin pește gras,¹¹ în timp ce uleiurile de pește pot fi folosite pentru reducerea trigliceridelor.

Vitamine

Studiile observaționale și de caz-control au indicat că nivelurile scăzute de vitamina A și E sunt asociate cu risc crescut de BCV. Cu toate acestea, studiile controlate randomizate nu au arătat efecte benefice ale suplimentării cu vitamine. Același lucru este valabil și pentru vitamina C și B, inclusiv pentru acidul folic. În plus, nivelurile scăzute de vitamina D sunt asociate cu o incidență mai mare a BCV în studiile de cohortă observaționale,⁵¹ dar rezultatele pot fi confundate de fumat, mai puțină activitate fizică (și, prin urmare, mai puțină expunere la soare), dietă și alți factori de stil de viață. Majoritatea studiilor de intervenție au fost mici și nu au vizat rezultatele BCV. O meta-analiză recentă a 22 de studii randomizate controlate cu un total de aproximativ 30.000 de persoane randomizate pentru suplimente de vitamina D sau control/p lacebo a oferit un sprijin limitat pentru un efect benefic: suplimentarea cu vitamina D3 (colecalfiferol) a fost asociată cu o reducere cu 11% a riscului de mortalitate de orice cauză (0,80-0), iar suplimentele de vitamina D nu au fost asociate cu calciferol (mai 0,80). cu reducerea riscului de mortalitate (Hazard ratio 1,04).⁵¹ Suplimentarea cu vitamina D (în principal colecalfiferol) nu a redus semnificativ riscul de infarct miocardic sau accident vascular cerebral într-o meta-analiză a 21 de studii randomizate care au inclus 13 033 de pacienți.⁵² Rezultatele mai multor studii ample în curs de desfășurare privind suplimentarea cu vitamina D3 cu rezultate BCV așteptate în 2017 trebuie așteptate înainte ca suplimentele să poată fi recomandate pentru prevenirea BCV.⁵³

Fibră

Dietele cu un conținut mai mare de fibre inhibă sau întârzie golirea gastrică și sunt asociate cu glucoza postprandială mai scăzută și reducerea colesterolului total și LDL-C. Fibrele solubile pot, de asemenea, să îmbunătățească sensibilitatea la insulină și funcția endocrină și pot reduce inflamația, greutatea corporală și tensiunea arterială. În studiile observaționale, conținutul mai mare de fibre din alimente a fost asociat cu un risc redus de boli cardiace coronariene, accident vascular cerebral și diabet. Un alt efect benefic al fibrelor alimentare este riscul mai mic de cancer gastrointestinal. Conținutul ridicat de fibre este un component cheie al dietei mediteraneene și DASH.

Minerale - sodiu și potasiu

Consumul mai mare de sodiu este asociat cu o tensiune arterială mai mare, un risc mai mare de boală coronariană și accident vascular cerebral. Efectul sodiului asupra tensiunii arteriale este bine stabilit. S-a estimat că pentru fiecare gram pe zi de creștere a consumului de sodiu, tensiunea arterială sistolică crește cu 3,1 mm Hg la pacienții hipertensivi și cu 1,6 mm Hg la pacienții normotensivi.¹¹ Puțin sodiu se găsește în mod natural în alimente; cea mai mare parte a consumului de sodiu este prin adăugarea de sare, în special în alimentele prefabricate și procesate. Consumul de sodiu variază de la o țară la alta, dar este de până la 8-12 g/zi în multe țări. Se recomandă ca consumul de sodiu să fie sub 5 g/zi în general, iar aportul optim este și mai mic. S-a estimat că o reducere a aportului de sodiu în Statele Unite la 3 g/zi ar avea ca rezultat o reducere cu 5,9% până la 9,6% a incidenței bolilor coronariene și o reducere cu 2,6% până la 4,1% a mortalității de toate cauzele.¹⁹ În Regatul Unit, o reducere de la actualele 8,5 g/zi la 3 g/zi ar reduce tensiunea arterială medie a populației cu 2,5 mm Hg și ar reduce decesele anuale cauzate de BCV cu 445054. Pacienții care ar beneficia de scăderea tensiunii arteriale sunt sfătuiți să-și reducă consumul de sodiu la 2,4 g/zi, iar o reducere suplimentară la 1,5 g/zi poate duce la o scădere mai mare a tensiunii arteriale.¹⁹ În schimb, aportul mai mare de potasiu este asociat cu o tensiune arterială mai scăzută. Principala sursă de potasiu este consumul de fructe și legume. Într-adevăr, s-a demonstrat că dietele bogate în potasiu, cum ar fi dieta mediteraneană și dieta DASH, reduc tensiunea arterială.

Alcool

Consumul de alcool este asociat cu o tensiune arterială mai mare, IMC mai mare și trigliceride și HDL-C mai mari. Cu toate acestea, de la mijlocul anilor 1980, studiile observaționale au constatat în mod constant că consumul moderat de alcool este asociat cu un risc mai scăzut de BCV, relația fiind în formă de J. Cel mai mic risc este observat la persoanele care consumă una până la două băuturi pe zi. Riscul mai mare la absență nu pare să se explice prin confuzie reziduală. Studiile anterioare au indicat un efect benefic al vinului în special, poate din cauza conținutului de flavonoide și resveratrol. Cu toate acestea, consumatorii de vin, băutorii de bere și cei care beau alte tipuri de alcool pot diferi în alte aspecte legate de riscul cardiovascular, iar asocierea mai benefică observată pentru vin în unele studii poate fi cauzată de confuzie reziduală.

Efectul benefic al consumului de alcool asupra riscului cardiovascular a fost pus la îndoială, în special după ce un studiu de randomizare mendelian nu a putut confirma această relație în formă de J. Acest studiu s-a bazat pe punerea în comun a 56 de studii de cohortă cuprinzând mai mult de 260.000 de indivizi și 20.000 de rezultate. S-a observat că participanții la studiu cu o variație genetică asociată cu efectele secundare ale consumului de alcool [un singur polimorfism nucleotidic în codificarea - alcool-dehidrogenazei (rs1229984 ADH1B)] au consumat mai puțin alcool. Contrar așteptărilor, purtătorii polimorfismului au avut mai puține șanse de a dezvolta boli coronariene, ceea ce indică faptul că expunerea redusă la alcool este benefică pentru sănătatea bolilor cardiovasculare.⁵⁵ În schimb, un consum moderat de alcool, în principal ca vin, a făcut, în mod tradițional, parte din dieta mediteraneană și a fost, de asemenea, parte din dieta recomandată în studiul PREDIMED. Studiile observaționale ale pacienților cu boală coronariană stabilită au, de asemenea

a indicat un risc redus cu un consum moderat de alcool . ⁵⁶ Studiile controlate cu suplimente de alcool nu sunt fezabile din punct de vedere etic, iar recomandările acceptate sunt deci prudente: la pacienții cu boală coronariană care au deja un consum moderat de alcool (7-14 unități pe săptămână la bărbați, mai puțin la femei), nu se oferă nicio recomandare de schimbare. ¹¹⁻⁵⁷ Recomandările pot fi mai restrictive în afecțiuni precum hipertensiunea arterială și demia hipertriglicerică. Orice recomandare cu privire la alcool ar trebui să fie prudentă din cauza efectelor dincolo de sănătatea cardiovasculară și a implicațiilor sociale largi ale consumului de alcool. Astfel, pacienții cu BCV care nu consumă alcool nu trebuie încurajați să devină băutori obișnuiți. ⁵⁶

ACTIVITATEA FIZICĂ

Dovezi epidemiologice ale beneficiilor exercițiului fizic

Platon (400 î.Hr.) a afirmat că "Pentru ca omul să reușească în viață, Dumnezeu a oferit două mijloace, educație și activitate fizică. Lipsa activității distruge starea bună a fiecărei ființe umane, în timp ce mișcarea și exercițiul fizic metodic o pot salva și păstra." Efectele benefice ale exercițiilor fizice au fost recunoscute încă de la începutul medicinei. Hipocrate a fost citat pentru că a fost de părere că exercițiul este necesar pentru a menține un om bine. ⁵⁸ În timpurile moderne, primele studii epidemiologice riguros efectuate pentru a observa un efect protector al exercițiului asupra riscului de boală coronariană au fost studiile fundamentale ale lui Morris, care observă că - conducătorii din autobuzele cu etaj din Londra, fiind activi fizic urcând scările autobuzului toată ziua, aveau un risc mai mic de boli coronariene decât șoferii mai puțin activi, dar similari din punct de vedere socioeconomic. ⁵⁹ Începând cu anii 1950, volumul activității fizice în timpul orelor de lucru a scăzut, deoarece natura muncii s-a schimbat cu o activitate fizică mai puțin condiționată aerobă. În plus, activitatea fizică ocupațională este puternic confundată de factori socioeconomi. Cele mai puternice dovezi care susțin rolul inactivității fizice în patogeniza BCV se referă la activitatea fizică aerobă în timpul liber.

Activitatea fizică are multiple efecte benefice asupra unei varietăți de rezultate de sănătate și este o piatră de temelie a unei vieți sănătoase. Există dovezi abundente din epidemiologie , științe fundamentale și studii mecanice care susțin rolul causal al exercițiilor fizice în prevenirea BCV. Mai multe studii populaționale mari au confirmat asocierea dintre activitatea fizică și fitnessul cardiorespirator, BCV și mortalitate. ⁶⁰⁻⁶³ Exercițiul fizic este asociat cu o reducere estimată a dezvoltării bolii coronariene cu 30% până la 50%, iar inactivitatea fizică este acum considerată a patra cauză de deces la nivel mondial. ⁶⁴ Efectele benefice ale activității fizice se aplică persoanelor sănătoase, persoanelor cu factori de risc cardiovascular și pacienților care au dezvoltat deja BCV. Există o asociere puternică și clară între exerciții fizice și fitnessul cardiovascular, pe de o parte, și dezvoltarea și progresia BCV, pe de altă parte. În consecință, activitatea fizică și antrenamentul fizic sunt considerate instrumente nonfarmacologice importante pentru - prevenirea BCV primară și secundară în toate ghidurile de prevenire contemporane. ^{11,65}

Definiții ale activității fizice, exercițiilor fizice și fitness

Activitatea fizică este definită ca orice mișcare corporală produsă de mușchii scheletici care necesită consum de energie . Un tip de activitate fizică este exercițiul fizic, care poate fi definit ca o activitate fizică planificată și structurată care implică o activitate

musculară crescută, HR, debit cardiac și cheltuială de energie. Pentru majoritatea persoanelor, activitățile din viața de zi cu zi vor constitui cea mai mare parte a cheltuielilor lor de energie , deși activitățile pot fi la niveluri de intensitate scăzute și pot să nu conducă neapărat la grade mai mari de fitness cardiorespirator. Fitnessul cardiorespirator este capacitatea - sistemului cardiovascular și respirator de a furniza oxigen musculaturii. Fitnessul cardiorespirator este de obicei exprimat ca VO₂ de vârf , adică absorbția de oxigen în timpul efortului maxim standardizat la greutatea corporală și măsurată în timpul unui test de efort cardiopulmonar. Fitness-ul cardiorespirator așteptat este adesea măsurat în echivalenți metabolici (MET), care este raportul dintre cheltuiala de energie în timpul exercițiului și cheltuiala de energie de bază. Cheltuiala de bază de energie a unui MET este echivalentă cu 3,5 ml consum de oxigen/kg per min. Capacitatea cardiorespiratorie așteptată depinde de vârstă și sex și variază de la 10,5 MET la un bărbat de 40 de ani și 9,5 la o femeie de 40 de ani până la 6 și, respectiv, 4,5 METS; în corelații lor de 80 de ani. ⁶⁶

Măsurarea activității fizice

Activitatea fizică poate fi caracterizată prin durată (timpul petrecut făcând exerciții), intensitate (cheltuiala de energie asociată activității) și frecvență (de câte ori este efectuată activitatea fizică, de exemplu, pe săptămână). Exercițiul aerob poate fi caracterizat în continuare ca exercițiu aerob continuu sau antrenament pe intervale. Activitatea fizică este adesea cuantificată printr-o măsură sumară , fie ca ore MET, adică intensitatea în MET înmulțită cu ore de exercițiu, fie ca consum de energie în calorii. În studiile bazate pe exerciții auto-raportate, MET-urile și MET-orele sunt calculate din cheltuielile de energie presupuse pentru categoriile de exerciții. Niciuna dintre măsuri, însă, nu surprinde toate caracteristicile importante ale activității fizice.

Activitățile cu mai puțin de 3 MET sunt caracterizate ca fiind ușoare, de exemplu, mersul cu viteza liberă (Tabelul 18.3). Cu toate acestea, MET este o măsură absolută și nu ia în considerare faptul că o persoană mai tânără poate livra mai multe MET decât o persoană mai în vârstă , o persoană mai grea poate livra mai multe MET decât o persoană slabă și un bărbat poate livra mai multe MET decât o femeie. De exemplu, un bărbat de 80 de ani care lucrează la 6 MET poate fi aproape de limita sa fiziologică, în timp ce aceasta este o muncă foarte ușoară pentru un tânăr de 20 de ani. Intensitatea relativă poate oferi un indicator mai bun al nivelului de efort necesar individului și poate fi măsurată în cheltuiala de energie (VO₂) în raport cu VO₂ de vârf al persoanei , sau HR relativ la HR maximă, sau ca procent din rezerva HR (220 - HR de repaus în vârstă). Intensitatea poate fi exprimată și ca efort perceput, adesea exprimat pe scara Borg. Scala Borg a fost concepută inițial pentru a fi echivalentă cu efortul perceput la o anumită HR la o persoană de 20 de ani și variază de la 6 la 20. Exercițiul de nivel moderat este de obicei definit ca exercițiu care duce la 11-14 pe scara Borg, cu o anumită creștere a HR și a respirației și, de obicei, o cheltuială de energie de 3-6 METS, cum ar fi mersul rapid. Exercițiul viguros este definit ca exercițiu în care persoana care face exerciții nu poate conduce a

TABLE 18.3 Absolute and Relative Exercise Intensities and Examples of Corresponding Activities

ABSOLUTE INTENSITY		RELATIVE INTENSITY RPE				
INTENSITY	METS	EXAMPLES	%VO ₂ MAX	%HR _{MAX}	(BORG TEST SCORE)	TALK TEST
Low intensity, light effort	1.1-2.9	Walking < 4.7 km/h, light household work, light gardening	28-39	45-54	10-11	No changes in breathing rate or limitation in speaking
Moderate intensity, moderate effort	3-5.9	Walking briskly (4.8-6.5 km/h), slow cycling (15 km/h), painting/decorating, vacuuming, gardening (mowing lawn), golf (pulling clubs in trolley), tennis (doubles), ballroom dancing, water aerobics	40-59	55-69	12-13	Breathing is faster but compatible with speaking full sentences
High intensity, vigorous effort	6-7.9	Race-walking, jogging or running, bicycling > 15 km/h, heavy gardening (continuous digging or hovering), swimming laps, tennis (singles)	60-79	70-89	14-16	Breathing very hard, incompatible with carrying on a conversation comfortably
Very hard effort	8-9.9	Running fast	80-99	89-99	17-19	Talking not possible
Maximal effort	> 10	Maximum sprinting	100	100	20	Talking not possible

Note that for older persons a high relative intensity will be equivalent of a lower absolute intensity.

MET is estimated as the energy cost of a given activity divided by resting energy expenditure: 1 MET = 3.5 mL/kg per min oxygen consumption (VO₂).

%HR_{max}, Percentage of measured or estimated maximum heart rate (220 - age); METs, metabolic equivalents; RPE, Borg rating of perceived exertion (6-20); %VO₂max, percentage of measured VO₂max.

Modified from Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. J Sci Med Sport. 2010;13(5):496-502; Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. Med Sci Sports Exerc. 2001;33(6 Suppl):S364-S369.

conversația (așa-numitul „test de vorbire”), are o creștere semnificativă a HR și a frecvenței respirației, iar exercițiul este perceput ca 14-16 pe scara Borg. Antrenamentul de înaltă intensitate pe intervale include intervale cu o rată a efortului perceput de 17-19 pe scara Borg. Pentru persoanele care primesc medicamente p-blocante, este important să se ia în considerare modificarea răspunsului HR și, de preferință, să se orienteze intensitatea antrenamentului pe alți parametri de intensitate relativă. Pentru pacienții mai în vârstă, indivizii deconștienți și pacienții cu insuficiență cardiacă severă, o măsură relativă a intensității este mai adecvată.

Exerciții aerobice și fitness cardiorespirator

În populațiile sănătoase, s-a dovedit că activitatea fizică este puternic asociată cu longevitatea datorită efectelor benefice asupra unui număr de entități boli, inclusiv boala coronariană.

Fitnessul cardiorespirator este puternic asociat cu rezultatele cardiovasculare și mortalitatea de orice cauză.⁶⁷ O meta-analiză a 33 de studii prospective și a peste 100.000 de participanți sănătoși la studiu, în care a fost efectuat un test de efort inițial, a arătat un efect benefic al aptitudinii cardiorespiratorii asupra mortalității de toate cauzele și bolilor coronariene/BCV.⁶⁰ Mărimile efectului au fost oarecum eterogene între studii, în principal datorită caracteristicilor studiului, cum ar fi metoda de estimare a aptitudinii cardiorespiratorii, metoda de ajustare și durata urmăririi. Riscul relativ general (RR) asociat cu fiecare creștere cu 1 MET a capacității aerobe maxime a fost de 0,87 (0,84-0,90) pentru mortalitatea de orice cauză și 0,85 (0,82-0,88) pentru boala coronariană și mortalitatea prin BCV.⁶⁰ Diferența dintre MET maxime așteptate la un sedentar față de un bărbat activ în vârstă de 40 de ani este de aproximativ 2 MET. Datorită ajustării în mai multe dintre studii pentru factorii care pot fi intermediari pe calea de la exerciții la BCV, de exemplu, tensiunea arterială, greutatea corporală și diabetul, efectul benefic al fitnessului cardiorespirator este probabil să fie subestimat. Meta-analiză a concluzionat că nivelul minim de

fitness cardiorespirator asociat cu o mortalitate semnificativ mai scăzută și un risc de BCV la bărbați și, respectiv, la femei, este de 9 și 7 MET la vârsta de 40 de ani, 8 și 6 MET la vârsta de 50 de ani și 7 și 5 MET la vârsta de 60 de ani.

Fitnessul cardiorespirator este mai strâns legat de rezultatele sănătății decât de activitatea fizică auto-raportată. O meta-analiză a studiilor din 1992 până în 2007 a rezumat asocierea dintre activitatea fizică și mortalitatea de orice cauză și mortalitatea prin BCV.⁶² Analiza, care a inclus peste 800.000 de indivizi, a găsit o oarecare eterogenitate și indicii de părtinire a publicării, probabil din cauza diferențelor considerabile de metodologie dintre studii. Cele mai puternice asocieri cu rezultatele mortalității au fost observate pentru studiile bazate pe evaluarea obiectivă a capacității de efort. În aceste studii, cel mai înalt nivel de fitness cardiorespirator a fost asociat cu un RR ajustat de 0,43 (0,33-0,57) pentru mortalitatea prin BCV și de 0,59 (0,53-0,65) pentru mortalitatea de orice cauză. Studiile bazate pe nivelurile auto-raportate de activitate fizică, comparând, de asemenea, cel mai înalt nivel cu cel mai scăzut nivel, au avut un RR de 0,70 (0,66-0,74) pentru mortalitatea prin BCV și 0,71 (0,66-0,76) pentru mortalitatea de toate cauzele. Efectul benefic a fost observat atât la bărbați, cât și la femei. Efecte mai mari ale activității fizice au fost observate în modelele statistice ajustate doar pentru vârstă, în concordanță cu efectul care urmează să fie mediat parțial prin factorii de risc cardiovascular.

În timp ce măsurile de fitness sunt mai obiective și mai precise, măsurile de activitate fizică sunt în mod normal sintetizate din informațiile din chestionar și poate nu surprind cu exactitate elementele cheltuielilor pentru exerciții fizice. Deși activitatea fizică este un determinant principal al aptitudinii cardiorespiratorii, corelația dintre activitatea fizică și fitnessul cardiorespirator este doar modestă.⁶⁸⁻⁶⁹ Într-adevăr, unele persoane fizic active au un nivel relativ scăzut

fitness cardiorespirator și, invers, unele persoane relativ inactive au fitness cardiorespirator ridicat. Astfel, pot exista efecte benefice suplimentare ale condiției de fitness cardiorespiratorie asupra factorilor constituționali, de mediu sau genetici, deși acest lucru rămâne de dovedit.

Deși fitnessul cardiorespirator este un predictor puternic al prognosticului și oferă informații despre starea funcțională a pacientului cu boală coronariană, măsurarea aptitudinii cardiorespiratorii nu face, în general, parte din evaluarea cardiologului în BCV cronice și este rar să se ia în considerare capacitatea cardiorespiratorie atunci când se evaluează riscul individual al pacientului. Fitness-ul cardiorespirator s-a dovedit în prevenția primară a fi un predictor independent al riscului, îmbunătățind valori multiple de predicție a riscului în comparație cu un model de risc al factorilor de risc tradiționali.⁷⁰ La pacienții cu boală coronariană, fitnessul cardiorespirator este, de asemenea, puternic asociat cu un rezultat îmbunătățit pe termen lung.⁷¹

Dozare: intensitate, durată și frecvență

Cele mai mari beneficii pentru sănătate ale exercițiilor fizice se observă atunci când treci de la sedentar la o activitate fizică ușoară. Dincolo de aceasta, mai multe exerciții zilnice duc la o îmbunătățire dependentă de doză a fitnessului cardiorespirator,⁷² și, în general, se presupune că mai mult este mai bine în ceea ce privește timpul petrecut exercițiului și intensitatea exercițiului. Dovezile epidemiologice recente, totuși, sugerează că cantitățile moderate de exerciții fizice sunt optime pentru a obține longevitate și pentru a proteja împotriva BCV. Într-un studiu care a pus în comun date de la șase studii prospective asupra populației, cuprinzând mai mult de 600.000 de participanți și 116.000 de decese, nivelul optim de activitate fizică pentru longevitate a fost de 22,5-40 MET-ore pe săptămână (echivalentul a 4-8 ore de mers rapid), dar beneficiul adăugat în comparație cu activitatea ușoară de mers pe jos a fost un raport modest de 1,5:3 ore de mers pe jos. 0,69 și, respectiv, 0,61, în comparație cu sedentarul.⁷³ La capătul extrem, printre participanții care petrec mai mult de 75 de ore MET pe săptămână făcând exerciții, nu a fost observat niciun beneficiu suplimentar (dar și nici un rău semnificativ). Un alt studiu asupra populației (2015) a sugerat, de asemenea, o relație în formă de U pentru jogging, cu nivelarea sau chiar creșterea riscului pentru joggeri epuizatori, deși aceste constatări s-au bazat pe foarte puține obiective în grupul cu activitate ridicată.⁷⁴

Multe studii nu fac distincție între intensitatea exercițiilor fizice și timpul petrecut exercițiului, ci sintetizează cu măsuri precum numărul total de calorii consumate sau MET-ore sau folosesc chestionare gradate care nu fac o distincție clară. Studiile care încearcă să facă distincția între volum și intensitate au arătat, în general, că exercițiile de intensitate mai mare au efecte mai favorabile asupra mortalității și asupra factorilor de risc pentru bolile coronariene decât exercițiile de intensitate mai mică, independent de timpul total petrecut exercițiului sau de volumul total de exerciții fizice.^{63-75,76} Un studiu amplu din 2015, cuprinzând peste 200.000 de participanți din Australia, a constatat un beneficiu mai mare al mortalității din activitățile viguroase în comparație cu activitățile de intensitate moderată: pentru aceeași cantitate de timp ponderat săptămânal petrecut cu exerciții fizice, 30% sau mai mult din timp a fost asociat cu o reducere a riscului de mortalitate cu 13% în comparație cu a fi activ fizic sau a nu face activități viguroase.⁷⁷ În mod corespunzător, alergarea pare să fie superioară mersului nu numai la același volum, ci și la volume mai mici, fiind superioară mersului cu un factor de doi până la patru în ceea ce privește

reducerea mortalității la volume similare de exerciții.⁷⁸ Într-un studiu pe mai mult de 55.000 de adulți urmăriți timp de 15 ani, alergătorii au avut riscuri ajustate cu 30% și, respectiv, cu 45% mai mici de mortalitate cardiovasculară. În mod surprinzător, totuși, părea să nu existe niciun beneficiu suplimentar de a face jogging mai multe ore pe săptămână sau de ore MET petrecute la alergat. În schimb, viteza (intensitatea) de jogging părea să fie de importanță.⁷⁹

Aceste constatări, însă, nu sunt fără echivoc. Într-un studiu amplu, dacă orele MET au fost atinse printr-o activitate moderată sau viguroasă nu pare să afecteze efectul benefic.⁷³ De asemenea, rezultatele Harvard Alumni Health Study și Women's Health Initiative au constatat puține sau deloc avantaje suplimentare din creșterea procentului de exerciții efectuate ca exerciții viguroase atunci când s-a păstrat valoarea totală fixă în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză sau cardiovasculară.⁸⁰

Pe scurt, dovezile susțin recomandările predominante ale ghidurilor de exerciții pentru prevenirea primară și secundară, subliniind faptul că cel mai important pas este atingerea unui anumit nivel de activitate fizică. Dincolo de aceasta, efectul optim se realizează cu activități sporite ale vieții zilnice și exerciții zilnice de intensitate moderată sau viguroasă.^{11/19}

Antrenament pe intervale

În ultimii ani, tendința de creștere a intensității a fost implementată și prin antrenamentul interval de mare intensitate. Independent de consumul de energie, activitatea fizică viguroasă este mai eficientă decât activitatea moderată în inducerea aptitudinii cardiorespiratorii și a aptitudinii metabolice.^{75/81/82} Antrenamentul cu intervale de mare intensitate a fost foarte popular în rândul sportivilor de zeci de ani, deoarece duce la o îmbunătățire mai rapidă a fitnessului cardiorespirator. O meta-analiză din 2015 a studiilor care compară antrenamentul pe intervale cu antrenamentul continuu moderat la pacienții cu boală coronariană a confirmat că antrenamentul pe intervale a fost mai eficient în atingerea aptitudinii cardiorespiratorii.⁸³ Unele studii au indicat superioritatea unui antrenament pe interval de mare intensitate față de antrenamentul aerob moderat pentru o varietate de rezultate, cum ar fi controlul glicemic, sindromul metabolic și insuficiența cardiacă.^{84/85} Nu toate studiile confirmă acest lucru⁸⁶ și sunt necesare mai multe studii pe mai multe centre, la scară mai mare, cu urmărire extinsă, pentru a determina dacă antrenamentul pe intervale de mare intensitate este superior antrenamentului moderat, conducând la efecte durabile asupra fitnessului cardiorespirator al mașinii și, în cele din urmă, la rezultate îmbunătățite.

Deși există unele dovezi care indică un efect mai benefic al exercițiilor de intensitate mai mare, acest lucru ar trebui să fie cântărit în raport cu riscul mai mare de leziuni musculare și de altă natură și, la pacienții selectați cu boală coronariană, riscul potențial de evenimente cardiace adverse. Pentru unii indivizi, de exemplu, pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă sau pacienții care au ischemie reversibilă reziduală, raportul risc/beneficiu pentru exercițiile fizice intense sau intense poate fi inversat.

Mersul pe jos

Mersul pe jos este cel mai frecvent tip de activitate fizică la toate populațiile din întreaga lume. Într-o populație adultă din SUA s-a estimat că mersul pe jos reprezintă aproape 50% din totalul activității fizice, alergarea și joggingul constituie 14% și alte tipuri de exerciții - inclusiv agatarea cu bicicleta, urcatul scărilor,

antrenamentul (fitness) și sporturile organizate - constituie restul.

⁸⁷ Estimarea efectului mersului pe jos, al ciclismului și al altor activități ușor de efectuat, care fac parte din viața de zi cu zi, este importantă pentru a oferi îndrumări cu privire la activitățile fizice care promovează sănătatea

pacienților cardiaci. Activitatea fizică, ca parte a vieții de zi cu zi și a navetei, este disponibilă tuturor și reduce barierele în calea obținerii unui stil de viață mai sănătos. Mai multe meta-analize au confirmat efectul mersului pe jos asupra mortalității și a riscului de boală coronariană^{63, 88, 89}, cu o reducere estimată a riscului de 30% pentru categoriile de mers pe jos pe cele mai ridicate față de cele mai scăzute, atât pentru BCV, cât și pentru mortalitatea de orice cauză.⁸⁸ **Cu toate acestea**, într-o meta-analiză a fost găsit un efect mai moderat de reducere a riscului cu 3% cu 1 oră de mers pe săptămână și 7% timp de 150 de minute pe săptămână.⁶³

Atât mersul pe jos, cât și mersul cu bicicleta pot fi efectuate cu un consum redus de energie. Inițiativa pentru sănătatea femeilor, care a inclus peste 75.000 de participanți, a raportat că orele MET petrecute pe jos au avut beneficii suplimentare în ceea ce privește reducerea riscului cardiovascular.⁹⁰ O meta-analiză din 2014 care rezumă rezultatele studiilor observaționale, cuprinzând 14 studii și 280.000 de participanți pentru mers pe jos și șapte studii cu 187.000 de participanți pentru ciclism, a concluzionat că atât mersul pe bicicletă, cât și mersul pe jos au fost asociate cu un risc redus de mortalitate din toate cauzele: mers pe jos sau cu bicicleta echivalent 25 ore pe săptămână mersul vioi) a fost asociat cu un risc de mortalitate redus cu 10%, cu un efect mai mic de răspuns la doză al orelor MET mai mari.⁹¹ Meta-analiza a inclus doar studii care au ajustat pentru altă activitate fizică pentru a se asigura că estimările de risc au fost cel mai probabil atribuibile activității de mers pe jos și cu bicicleta. Rezultatele au fost oarecum eterogene, dar metoda de evaluare a intensității și cantității de mers pe jos a fost, de asemenea, eterogenă, la fel ca și ajustarea pentru factorii de confuzie.

În comparație cu joggingul, mersul pe jos are mai puține beneficii. Acest lucru este în concordanță cu o activitate mai intensă care are mai multe beneficii asupra fitnessului cardiovascular și asupra metabolismului glucozei. Studiile care compară viteza de mers și cantitatea indică faptul că viteza este superioară în prevenirea dezvoltării sindromului metabolic, prevenirea insuficienței cardiace și protejarea împotriva bolilor coronariene.⁹²⁻⁹⁴ În mod similar, viteza de mers mai mică față de cea mai mare a fost asociată cu un risc de trei ori de mortalitate prin BCV, dar nu cu un risc crescut de cancer la un eșantion de populație cu vârsta peste 65 de ani.⁹⁵ Cu toate acestea, există efecte benefice ale mersului la o viteză mai mică. Studiile unei intervenții direcționate de reducere a riscului prin intervenția de exercițiu definit (STRRIDE) au indicat că, chiar și la intensitate scăzută, 30 de minute de mers pe jos în fiecare zi pot preveni creșterea în greutate la subiecții supraponderali.⁹⁶

studii de intervenție privind efectul mersului pe jos asupra factorilor de risc auto-diavascular. Rezumând rezultatele din 32 de lucrări care compară intervenția mersului cu nici un exercițiu, sa concluzionat că mersul pe jos îmbunătățește capacitatea aerobă (3,0 ml/kg pe minut); reducerea tensiunii arteriale sistolică (- 3,6 mm Hg) și diastolică (- 1,5 mm Hg) ; și reduce circumferința taliei (- 1,5 cm), greutatea (- 1,4 kg), procentul de grăsime corporală (- 1,2%) și IMC (- 0,5 kg/m²), dar nu a avut niciun efect asupra lipidelor din sânge, inclusiv HDL-C.⁹⁷ Studiile controlate randomizate de intervenție pe jos în rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 au arătat o îmbunătățire a controlului glicemic și a IMC,⁹⁸ iar viteza de mers poate fi mai importantă decât timpul petrecut pe jos; într-un studiu de cohortă cu urmărire, participanții sănătoși fără sindrom metabolic la momentul inițial au avut un risc cu 50% mai mic de a dezvolta sindromul metabolic după 10 ani dacă au avut o viteză de mers rapidă, în timp ce mersul pe jos mai mult de 1 oră pe zi la viteză mică nu a conferit protecție.⁹³

Antrenamentul de rezistență

Majoritatea dovezilor descrise se referă la exercițiile aerobice. Odată cu îmbătrânirea populației cu boală coronariană, comorbiditățile și declinul funcțional legat de vârstă joacă un rol tot mai mare. Acestea sporesc importanța antrenamentului de rezistență pentru a menține forța musculară în gestionarea pacienților și a planului general de tratament. Importanța includerii antrenamentului de rezistență a fost recunoscută în mai multe recomandări,^{65,99-101} și se consideră că o combinație de antrenament aerob cu antrenament de rezistență este mai eficientă decât antrenamentul aerob singur în îmbunătățirea compoziției corporale, a forței și a unor indicatori ai fitnessului cardiovascular.¹⁰² Printre pacienții cu diabet zaharat de tip 2, o combinație de antrenament aerob și de rezistență a îmbunătățit nivelul hemoglobinei glicate (HbA1c). Acest lucru nu a fost realizat doar prin antrenament aerob sau de rezistență.¹⁰³

Antrenamentul de rezistență poate fi efectuat într-un cadru de reabilitare cardiacă și în centrele de fitness folosind aparate de greutate, dar poate fi efectuat și acasă, cu moduri precum exerciții de ridicare a greutăților, benzi elastice sau calistenie. Antrenamentul de rezistență cu o sarcină mare poate duce la o creștere considerabilă a tensiunii arteriale. Cu toate acestea, cu condiția ca tensiunea arterială în repaus să fie bine controlată, pacienții fără insuficiență cardiacă pot efectua în siguranță antrenamentul de rezistență. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, pe baza unei evaluări individuale pot fi recomandate antrenarea grupelor de mușchi mai mici separat, o sarcină mai mică sau o durată mai scurtă.¹⁰⁰ Utilizarea manevrei Valsalva în timpul antrenamentului de rezistență crește și mai mult tensiunea arterială și trebuie evitată la pacienții cu insuficiență cardiacă. Efectele benefice documentate ale antrenamentului de rezistență includ îmbunătățirea presiunii arteriale, metabolismul glucozei și controlul greutății. Antrenamentul de rezistență îmbunătățește, de asemenea, echilibrul și coordonarea. În special, pentru grupul din ce în ce mai mare de pacienți vârstnici cu boală coronariană, exercițiile, inclusiv antrenamentul de rezistență, sunt importante pentru a menține forța și funcția musculară și pentru a îmbunătăți capacitatea de a desfășura activitățile vieții zilnice până la vârsta înaintată.

Comportament sedentar

S-a făcut o distincție între comportamentul sedentar și activitatea fizică, primul fiind definit nu prin nivelul de activitate fizică, ci prin timpul petrecut într-o manieră sedentară. Cele două sunt în mod natural interdependente, dar în timp ce definiția tradițională a exercițiului/activitatea fizică se referă la o activitate separată recomandată pentru 30 de minute din fiecare zi, comportamentul sedentar se poate referi la restul de 23,5 ore din zi. Mai mult timp petrecut sedentarismului, în special orele de stat sau de vizionat la televizor, a fost asociat cu factori adversi de risc cardiovascular, rezultate BCV și mortalitate de toate cauzele în mai multe studii,¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ deși unele studii observaționale nu au putut confirma acest lucru.¹⁰⁸ Dacă acest lucru este sau nu independent de timpul petrecut în exerciții fizice, rămâne de studiat în continuare.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ În special, adulții în vârstă petrec multe ore stând pe scaun. O analiză din 2015 a concluzionat că, pe baza auto-raportului, aproape 60% dintre adulții în vârstă au petrecut mai mult de 4 ore pe zi stând pe scaun, iar folosind - validarea obiectivă, numărul de ore petrecute stând a fost și mai mare.^{109,110}

Activitățile fără exerciții fizice sunt activități din viața de zi cu zi care nu sunt clasificate ca exerciții fizice, de exemplu, mersul, deplasarea, statul în picioare și agitația. Activități fără efort, care pot fi acum

surprinse mai precis cu accelerometre, cresc consumul de energie și sunt asociate cu o greutate corporală mai mică, o obezitate abdominală mai mică, un control glicemic mai bun și un scor metabolic mai scăzut chiar și după ajustarea pentru exerciții fizice moderate și viguroase.¹¹¹ Studiile de repaus la pat confirmă aceste constatări. La bărbații tineri sănătoși, cu niveluri normale de activitate, reducerea numărului de pași zilnici de la o medie de 10.501 la 1344 pe parcursul a 2 săptămâni a dus la creșteri marcate ale grăsimii intraabdominale, scăderi ale aptitudinii aerobice și deteriorări ale mai multor markeri metabolici, inclusiv sensibilitatea la insulină.¹¹²⁻¹¹³

Deși sunt necesare studii suplimentare, aceste date acumulate arată că printre indivizii care nu efectuează niciun exercițiu, trebuie subliniat rolul activităților zilnice în reducerea comportamentului sedentar și în promovarea sănătății cardiovasculare. Timpul petrecut fiind sedentar poate fi redus la minimum prin călătoriile active (mersul cu bicicleta, mersul pe jos sau utilizarea transportului public), luarea de pauze de la perioade lungi de ședere și reducerea timpului pe ecran.

Mecanisme

Efectele antrenamentului fizic sunt fundamental aceleași la persoanele cu și fără BCV. Mișcarea duce la adaptări centrale și periferice care îmbunătățesc capacitatea organismului de a consuma oxigen pentru muncă. Cu exerciții fizice regulate, - adaptările periferice sunt responsabile pentru creșterea capacității musculaturii de a utiliza oxigenul pentru a obține energie pentru munca efectuată fără creșterea debitului cardiac. Prin adaptări centrale, debitul cardiac maxim poate fi îmbunătățit în principal prin adaptarea volumului stroke, în timp ce HR maximă este relativ fixă.

Exercițiile aerobice îmbunătățesc capacitatea de a furniza mai multă energie periferică la aceeași cerere pentru inimă și sistemul vascular prin creșterea eficienței energetice. Exercițiul aerobic are ca rezultat, de asemenea, o funcție endotelială îmbunătățită, determinând o rezistență periferică mai scăzută și o funcție microvasculară coronariană îmbunătățită, îmbunătățind astfel aportul de oxigen pentru inimă în timpul efortului. Aceasta înseamnă că același nivel de muncă poate fi efectuat pentru o scădere a necesarului miocardic de oxigen (HR x tensiunea arterială sistolică). Pentru pacienții cu angină pectorală din cauza ischemiei reziduale, aceste mecanisme sunt importante deoarece angina pectorală poate apărea la un prag mai mare atunci când aceeași sarcină asupra inimii poate susține un nivel mai mare de muncă corporală. Exercițiile fizice au în continuare efecte antitrombotice și fibrinolitice și, de asemenea, favorizează un echilibru vagal mai ridicat cu risc redus de aritmie.¹¹ Efectul de preconditionare al exercițiilor fizice observat în studiile pe animale, deși nu a fost demonstrat la om, poate juca un rol în reducerea impactului ocluziei coronare.¹¹⁴

Exercițiul își exercită efectele în prevenirea primară și secundară a BCV printr-o serie de efecte benefice asupra factorilor de risc cardiovascular, inclusiv scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice și a lipidelor și îmbunătățirea - controlului glicemic prin creșterea sensibilității la insulină și reducerea adipozității abdominale. Exercițiile fizice îmbunătățesc funcția endotelială, fibrinoliza endogenă, debitul cardiac, variabilitatea FC și controlul autonom și densitatea capilară și mitocondrială. Exercițiile fizice scade, de asemenea, necesarul miocardic de oxigen, agregarea trombocitelor și vâscozitatea sângelui. În plus, indivizii activi fizic au o calitate mai bună a vieții, mai puțină depresie și anxietate și o calitate mai bună a somnului; raportează mai puțin stres; și sunt mai predispuse la menținerea funcției cognitive la vârsta mai mare.

Lipidele

Exercițiile fizice s-au dovedit în mod constant în studii transversale, prospective și de intervenție pentru a reduce nivelul trigliceridelor și a crește HDL-C, dar are un efect redus asupra colesterolului total sau LDL-C. Deși se observă efecte minore asupra LDL-C total, exercițiul este asociat cu o schimbare a dimensiunii particulelor către particule de LDL-C mai mari, mai puțin aterogene. În mod similar, exercițiile fizice au un efect benefic asupra dimensiunii particulelor de HDL-C, determinând o creștere în principal a particulelor de HDL-C2 mai puțin aterogenice.¹¹⁵ Unele efecte ale exercițiului asupra lipidelor sunt mediate prin efectele de scădere a greutății, scăderea masei de grăsime și creșterea masei corporale slabe care însoțesc antrenamentul. Efectul izolat al exercițiului este greu de cuantificat. Efectele exercițiilor fizice și ale terapiei cu statine sunt aditive, la fel ca și alte strategii de prevenire cardiovasculară. Interesant este că pacienții cu dislipidemie care sunt apți, dar care nu sunt tratați cu statine au un risc de mortalitate mai mic decât pacienții cu dislipidemie pe statine care nu sunt apți.¹¹⁶

Cu statine și potențiala viitoare utilizare generală a medicamentelor mai puternice de reducere a LDL-C, efectele exercițiilor fizice asupra HDL-C și trigliceridelor merită atenție pentru a aborda riscul rezidual. Se crede că mecanismele de afectare a HDL-C și trigliceridelor se datorează activității crescute a lipoprotein lipazei, care, la rândul său, scade nivelul de colesterol al lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL-C) și nivelurile de trigliceride. Disponibilitatea redusă a trigliceridelor determină o creștere a HDL-C și creșterea dimensiunii particulelor de LDL-C. Exercițiile fizice reduc, de asemenea, activitatea lipazei hepatice. Activitatea lipazei hepatice duce la particule mai mici de HDL-C, cu un turnover mai mare și, prin urmare, o activitate de transport inversă a colesterolului mai mică. Se cunosc puține despre efectele antrenamentului de rezistență asupra lipidelor, deși studii mai mici, mai vechi indică un efect mai mic asupra lipidelor decât antrenamentul aerobic.¹¹⁷

Inflamație, greutate corporală, tensiune arterială și control glicemic

Activitatea fizică reduce tensiunea arterială și previne sau întârzie dezvoltarea hipertensiunii arteriale, ajută la controlul greutății corporale și reduce obezitatea abdominală și îmbunătățește sensibilitatea la insulină, precum și controlul glucozei la pacienții cu diabet. Gruparea factorilor de risc cardiovascular în sindromul metabolic este, de asemenea, afectată în mod benefic de activitatea fizică. Într-un studiu finlandez de consiliere privind stilul de viață a persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet, activitatea fizică moderată și viguroasă în timpul liber a fost asociată cu probabilitatea scăzută de a dezvolta sindromul metabolic și probabilitatea crescută de rezolvare a acestuia.¹¹⁸ În mod similar, fitnessul cardiorespirator este asociat cu o prevalență redusă a sindromului metabolic și o probabilitate crescută de rezolvare.¹¹⁹ Persoanele cu niveluri mai ridicate de activitate fizică au, în general, niveluri mai scăzute de inflamație, iar studiile de intervenție indică, de asemenea, o - scădere mică, dar semnificativă a markerilor inflamatorii, cum ar fi proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată, factorul de necroză tumorală alfa și interleukinele după antrenamentul fizic. Unele dintre efectele activității fizice asupra factorilor de risc cardiovascular sunt parțial mediate prin controlul greutății.

Studii de intervenție

Antrenamentul fizic este o piatră de temelie a reabilitării cardiace

și este discutat în continuare. În studiile de reabilitare cardiacă care oferă antrenament de două până la trei ori pe săptămână pe o

perioadă de 8 până la 24 de săptămâni, mărimea efectului a fost în intervalul unei îmbunătățiri cu 10% până la 20% a VO₂ de vârf

Antrenamentul fizic este, de asemenea, benefic la pacienții care nu sunt complet revascularizați. Într-un studiu pe 101 bărbați cu angină pectorală și stenoză mai mare de 75% a unei artere coronare randomizate la PCI cu stent sau un program de antrenament de 12 luni, după un an, grupul de antrenament fizic a avut un rezultat similar cu grupul PCI în ceea ce privește angina pectorală și îmbunătățirea perfuziei miocardice la scintigrafie și o capacitate de supraviețuire mai bună și o viteză de supraviețuire fără evenimente.¹²⁰ Aceste efecte au apărut în ciuda faptului că nu există modificări ale stenozei vaselor epicardice la angiografia repetă. Efectele au fost probabil prin îmbunătățirea microcirculației și dezvoltarea colateralelor. Acesta a fost un studiu relativ mic, cu un singur centru, iar concluziile ar trebui trase cu prudență. Cu toate acestea, studiul indică faptul că la pacienții cu stenoză epicardică care nu sunt susceptibile de revascularizare, antrenamentul fizic poate fi un mijloc potențial de reducere a ischemiei, reducerea simptomelor și îmbunătățirea prognosticului.

Recomandări privind exercițiul

Exercițiile fizice au efecte profunde de promovare a sănătății. În consecință, evaluarea nivelului obișnuit de exercițiu al pacientului și recomandarea cu privire la modul de a obține o condiție fizică îmbunătățită ar trebui să fie o parte de rutină a îngrijirii pacientului în medicina cardiovasculară. Pentru toți pacienții, medicul trebuie să încurajeze zilnic 30 până la 60 de minute de activitate aerobă de intensitate moderată. O astfel de activitate poate include mersul rapid suplimentat de o creștere a activităților zilnice ale stilului de viață (de exemplu, pauze de mers pe jos la locul de muncă, grădinarit, munca la gospodărie) pentru a îmbunătăți fitnessul cardiorespirator și a scoate pacienții din cohorta inaptă, sedentară, cu risc ridicat. Pentru toți pacienții cardiaci, se recomandă evaluarea riscului cu un istoric de activitate fizică și/sau un test de efort pentru a ghida prognosticul și prescrierea. De asemenea, clinicianul trebuie să sfătuiască pacienții să raporteze și să fie evaluați pentru simptomele legate de exerciții fizice.

Recomandările pentru exerciții fizice, fie pentru adulții sănătoși, persoanele cu risc cardiovascular crescut, cum ar fi pacienții cu diabet și hipertensiune arterială, sau pacienții care au dezvoltat deja BCV, sunt rezumate în **Caseta 18.2**. Aceste recomandări se aplică și adulților în vârstă, dar pot fi modificate pentru a se adapta la abilitățile individului.

Din păcate, există o mare discrepanță între recomandările de activitate fizică și ceea ce se practică efectiv în populație. Dintre adulții cu vârsta de 60 de ani sau mai mult din studiul National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 52% au raportat că nu au activitate fizică în timpul liber.¹²¹ Datele multicentre europene din 2016 au raportat că aproximativ 60% dintre pacienții cu boală coronariană erau sedentari sau aveau doar activitate fizică limitată.⁴ Conform datelor din SUA, mai puțin de 30% dintre persoanele cu risc ridicat au primit consiliere cu privire la activitatea fizică din partea medicului lor.¹²² Din acest motiv, AHA a făcut din exercițiile regulate un accent pentru medicina preventivă, adăugând un stil de viață sedentar factorilor de risc modificabili de BCV.¹²³

Siguranță

Exercițiile fizice la pacienții cu boală coronariană sunt în general sigure, iar efectele benefice depășesc cu mult riscurile minore.

Cu toate acestea, în timpul antrenamentului, riscul de infarct miocardic, cardiac

CASETA 18.2 Recomandare pentru activitatea fizică pentru adulți

Toți adulții ar trebui să evite inactivitatea:

- O anumită activitate fizică este mai bună decât niciuna și orice activitate fizică are ca rezultat unele beneficii pentru sănătate.

Pentru beneficii substanțiale pentru sănătate:

- 150 de minute pe săptămână de activitate aerobă de intensitate moderată sau

- 75 de minute pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate viguroasă sau

- o combinație echivalentă de activitate aerobă de intensitate moderată și viguroasă.

- Episoadele de activitate ar trebui să aibă o durată de cel puțin 10 minute și să fie răspândite pe parcursul săptămânii.

Pentru beneficii mai extinse pentru sănătate:

- 300 de minute pe săptămână de activitate aerobă de intensitate moderată sau

- 150 de minute pe săptămână de activitate fizică aerobă de intensitate viguroasă sau

- o combinație echivalentă de activitate de intensitate moderată și viguroasă.

Combinați cu activități de întărire musculară de intensitate moderată sau mare care implică toate grupele musculare majore în 2 sau mai multe zile pe săptămână.

Modificat din Office of Disease Prevention and Health Practice, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA: Ghidurile de activitate fizică din 2008 pentru americani. < <http://health.gov/paguidelines/guidelines/summary.aspx> >

aritmia sau moartea subită cardiacă este crescută tranzitoriu. Riscul a fost estimat prin rezumarea datelor dintr-un număr mare de studii de reabilitare cardiacă cu pregătire supravegheată în rândul pacienților cu boală coronariană.¹²⁴ Rata stopului cardiac a fost de 8,6 per milion de ore de antrenament, rata IM a fost de 4,5 per milion de ore de antrenament, iar rata decesului cardiac a fost de 1,3 per milion de ore de antrenament.¹²⁵ Această evaluare a riscului se bazează pe pacienții cardiaci cărora li s-a efectuat un test de efort limitat de simptome înainte de a începe exercițiul. Prin urmare, se recomandă ca pacienții cu boală coronariană necomplicată, adică pacienții care sunt complet revascularizați fără ischemie reziduală la un test de efort cu simptome limitate și care au o fracțiune de ejeție normală, să se supună exercițiilor fizice fără limitări în urma unui test de efort cardiopulmonar care nu prezintă ischemie sau aritmii cardiace. În primul rând, pentru a evita leziunile musculo-scheletale, intensitatea și durata exercițiului ar trebui adaptate la capacitatea individului de efort și nivelul obișnuit de efort și crescute treptat de acolo.

Pentru subgrupuri, cum ar fi pacienții cu insuficiență cardiacă, inclusiv pacienții cu terapie cu dispozitiv, pacienții care au supraviețuit stopului cardiac, pacienții cu ischemie reziduală și alte grupuri, antrenamentul fizic este, de asemenea, recomandat, dar trebuie inițial supravegheat și precedat de un test de efort cardiopulmonar maxim limitat de simptome. Programul de formare trebuie adaptat individual. Riscul de evenimente cardiace adverse în timpul exercițiilor fizice este scăzut, chiar și la pacienții simptomatici cu insuficiență cardiacă moderată până la severă, așa cum s-a confirmat în studiul mare Insuficiență cardiacă: un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului cu exerciții (HF-ACTION).¹²⁶

REHABILITARE CARDIACA

Reabilitarea cardiacă este o intervenție multidisciplinară oferită pentru a ajuta pacienții cu inimă să crească fitnessul cardiorespirator, să reducă simptomele cardiace, să

îmbunătățească sănătatea și să reducă riscul apariției viitoarelor probleme cardiace ([Fig. 18.3](#)). Pe lângă optimizarea tratamentului farmacologic și a furnizării

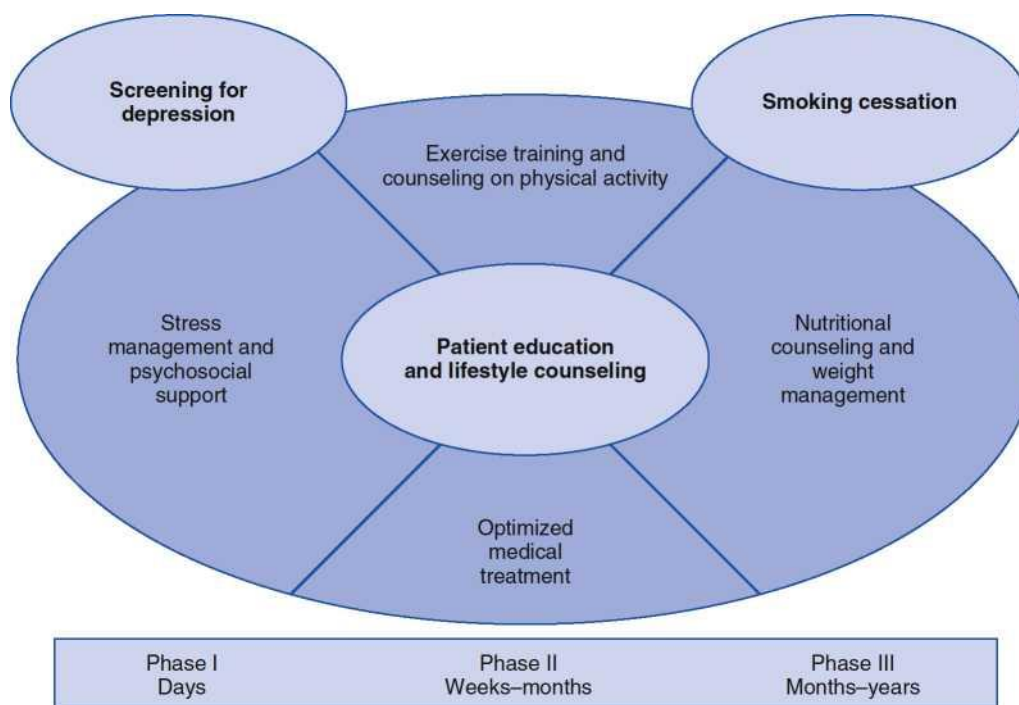


FIG. 18.3 Components of a cardiac rehabilitation program.

strategii comportamentale pentru a promova schimbarea stilului de viață, reabilitarea cardiacă include educație, consiliere, sprijin psihosocial și, de obicei, un program de exerciții structurat.

Alte probleme ridicate adesea de pacienți în timpul reabilitării cardiace includ disfuncția sexuală și erectilă, consumul de alcool și gestionarea stresului. Depresia și anxietatea sunt frecvent întâlnite la pacienții cu boală coronariană, sunt asociate cu un prognostic cardiovascular advers și reprezintă bariere în calea schimbării stilului de viață și a aderării la medicamente. În consecință, se recomandă screening-ul tuturor pacienților cu boală coronariană pentru depresie și trimiterea la un tratament adecvat.¹²⁷ Reabilitarea cardiacă oferă o bună oportunitate de a efectua screening-ul și acțiunile ulterioare necesare, deși trebuie menționat că studiile randomizate nu au reușit până acum să arate beneficiul de supraviețuire al tratării depresiei la pacienții cu boală coronariană (vezi capitolul 26).

Reabilitarea cardiacă este adesea împărțită în trei faze. Faza 1 este inițiată în timp ce pacientul se află încă în spital și constă în mobilizare precoce și consiliere scurtă despre natura bolii, tratament, managementul factorilor de risc și planul de urmărire. Faza 2 cuprinde programul de prevenire secundară sau de reabilitare cardiacă oferit după externarea din spital, cel mai frecvent sub formă de program ambulatoriu supravegheat, cu o durată de 3 până la 6 luni. În unele țări, acesta poate fi un program rezidențial la domiciliu, telemonitorizat sau mai scurt. Faza 3 reflectă menținerea pe tot parcursul vieții a unui stil de viață sănătos și controlul optim al factorilor de risc cu scopul de a opri sau încetini progresia bolii și de a menține o viață activă și sănătoasă. În liniile directoare dominante ale societăților cardiovasculare din întreaga lume, reabilitarea cardiacă a primit o recomandare de clasa I și există un consens că toți pacienții eligibili ar trebui îndrumați și încurajați să participe.

Definiție și componente de bază

Reabilitarea cardiacă cuprinde un efort multiechipă cu o componentă de bază fiind implementarea schimbărilor stilului de viață. Importanța reabilitării cardiace a crescut, nu în ultimul rând din cauza timpului limitat petrecut în spital și a necesității ca pacientul să înțeleagă boala și să înțeleagă că implicațiile pe tot parcursul vieții depind de o urmărire ambulatorie structurată. Componentele de bază sunt educația în înțelegerea bolii; consiliere motivațională privind nutriția, activitatea fizică și

stilul de viață sănătos; antrenament cu exerciții fizice; controlul factorilor de risc (tensiunea arterială, lipidele serice, glicemia, greutatea și fumatul); înțelegerea medicamentelor și a modificărilor stilului de viață pe tot parcursul vieții; și sprijin psihosocial și atenuarea stresului. Deoarece schimbările eficiente ale stilului de viață depind în mod critic de interacțiunea și suportul din mediul pacientului, reabilitarea cardiacă ar trebui să implice familia pacientului.¹²⁸ Un program de antrenament cu exerciții cu scopul de a îmbunătăți fitnessul cardiorespirator este considerat benefic pentru aproape toți pacienții după IM și revascularizare.¹²⁹⁻¹³⁰ Din păcate, majoritatea studiilor indică faptul că schimbările durabile sunt foarte greu de realizat și necesită mai mult decât o scurtă reabilitare cardiacă.

Unele componente ale prevenției secundare și urmăririi pacienților cu boală coronariană după evenimente acute sau revascularizare pot fi furnizate într-un cadru ambulatoriu individual, dar sunt cel mai bine furnizate ca parte a unui efort de echipă în reabilitarea cardiacă integrată. Centralizarea reabilitării cardiace asigură, de asemenea, că sunt îndeplinite nevoile unor grupuri specifice de pacienți, cum ar fi pacienții cu dispozitive implantate (terapie de resincronizare cardiacă [CRT], defibrilator cardioverter implantabil [ICD], stimulator cardiac), pacienții cu insuficiență cardiacă, pacienții cu boală arterială periferică și pacienții cu comorbidități. Toți pacienții cu boală coronariană pot beneficia de reabilitare cardiacă, și

TABLE 18.4 Physical Activity Counseling for Specific Patient Groups

CONDITION	ESTABLISHED/GENERALLY AGREED ISSUES
Post-ACS and post primary PCI	Assess: Risk must be assessed by physical activity history and exercise testing to guide prescription. Symptom-limited exercise testing after clinical stabilization; submaximal exercise stress testing in selected cases Recommend: After uncomplicated procedure, physical activity can start the next day. After a large and/or complicated myocardial damage, physical activity should start after clinical stabilization and be increased slowly, according to the symptoms. In the presence of preserved exercise capacity without symptoms, patient can resume routine physical activity for 30-60 min, such as brisk walking, supplemented by an increase in daily activities (such as walking breaks at work, gardening, or household work); otherwise, the patient should resume physical activity at 50% of maximal exercise capacity and gradually increase. Physical activity should be a combination of activities like walking, climbing stairs, cycling.
Stable CAD and post elective PCI	Assess: Exercise capacity and ischemia threshold by symptom limited exercise stress test, exercise or pharmacological imaging technique in symptomatic patients with un-interpretable ECG Recommend: See Table 18.3.
Post cardiac surgery, coronary artery and valve heart surgery	Assess: Exercise capacity to guide exercise prescription Submaximal exercise stress test as soon as possible A maximal exercise test after surgical wound stabilization Recommend: Physical activity counseling according to wound healing and exercise capacity; Table 18.3
Chronic heart failure	Assess: Peak exercise capacity by maximal symptom-limited cardiopulmonary exercise testing. For testing protocol, small increments 5-10 W per min on bicycle ergometer or modified Bruce or Naughton protocols on treadmill are indicated (in order to achieve max. exercise capacity in 8-12 min). Recommend: At least 30-60 min/day of moderate intensity exercise; Table 18.3
Cardiac transplantation	Assess: Peak exercise capacity by maximal symptom-limited cardiopulmonary exercise testing Recommend: Long-term dynamic and resistance exercise to prevent many side effects of immunosuppressive therapy Exercise intensity relies more on the perceived exertion (i.e., Borg scale) than on a specific HR due to impaired HR response in de-innervated heart. Individual adaptation of rate of increase in pace/intensity.

ACS, Acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease; ECG, electrocardiogram; HR, heart rate; PCI, percutaneous coronary intervention.

Modified from Corra U, Piepoli MF, Carre F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J. 2010;31(16):1967-1974.

reabilitarea cardiacă este recomandată pacienților care urmează IM și revascularizare, pacienților cu insuficiență cardiacă și după înlocuirea valvei. Reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții a fost extinsă în unele țări la pacienții cu fibrilație atrială, pacienții cu dispozitiv de asistență și după transplant de inimă. După CABG (și alte afecțiuni cu divizarea sternului), exercițiul pentru extremitățile inferioare poate fi început devreme, iar după 4 până la 6 săptămâni, când sternul a fost stabilizat, pacientul poate fi angajat în exerciții care implică extremitățile superioare.

Reabilitarea cardiacă a fost oferită ca un serviciu pentru pacienți, ca un serviciu ambulatoriu într-un cadru de cardiologie, ca un serviciu ambulatoriu în medii comunale sau ca formare la domiciliu. Cel mai studiat tip de reabilitare cardiacă este reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții fizice într-un cadru de cardiologie ambulatoriu, cu un program de 12 până la 24 de săptămâni de două până la trei ori pe săptămână. Coloana vertebrală a antrenamentului este antrenamentul aerob continuu de intensitate moderată până la grea. Efectul asupra VO₂ de vârf este de aproximativ 10% până la 20% și este similar pentru grupurile de vârstă și sex.⁸⁶ Studiile mai noi indică un efect mai mare cu antrenamentul pe intervale, așa cum este bine recunoscut de la sportivi. Cu toate acestea, nu se știe dacă acest lucru se traduce sau nu în beneficii mai mari pe termen lung. Studiile indică, de asemenea, că antrenamentul ar trebui completat cu antrenament de rezistență pentru a obține un câștig mai mare în capacitatea de efort și pentru a contracara debilitatea și fragilitatea, în special la persoanele în vârstă și la femeile cu

boală coronariană, așa cum sa discutat anterior (Tabelul 18.4).

Reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții este eficientă în reducerea mortalității totale și cardiovasculare și a internărilor în spital. Dintr-o revizuire sistematică anterioară și o meta-analiză a reabilitării cardiace bazate pe exerciții fizice pentru boala coronariană, care a inclus 47 de studii publicate până în 2009 și a cuprins mai mult de 10.000 de pacienți, reabilitarea cardiacă a fost asociată cu o mortalitate globală redusă pe termen mai lung (RR 0,87 [0,75-0,99]) și mortalitate cardiovasculară (RR 0,87 [0,75-0,99]) și mortalitate cardiovasculară (RR 0,806,3).¹³¹ Intervențiile la exerciții au diferit ca durată (1-30 luni), frecvență (1-7 ori pe săptămână), timp pe sesiune (20-90 min), precum și intensitatea și tipul exercițiului, componenta principală fiind antrenamentul aerob moderat, continuu. Participanții au fost în principal pacienți post-IM și CABG, iar rezultatele au fost relativ omogene în toate studiile. Din cele zece studii care au evaluat efectul asupra calității vieții, șapte au găsit îmbunătățiri semnificative după intervenție. Pacienții incluși în studii nu sunt, totuși, reprezentanți ai populației actuale cu boli coronariene care au nevoie de reabilitare cardiacă, deoarece 88% erau bărbați, iar vârsta medie a fost de 55 de ani. Cu toate acestea, studiile observaționale indică efecte similare ale antrenamentului asupra capacității de exercițiu la alte grupuri de pacienți, inclusiv femei și vârstnici. Observație bazată pe comunitate

studiile confirmă, de asemenea, efectul benefic al reabilitării cardiace. Printre pacienții cărora li s-a administrat CABG, participanții la reabilitarea cardiacă au avut o reducere ajustată a riscului de mortalitate de 44%, ceea ce corespunde unei reduceri absolute a riscului pe 10 ani de 12,7% și unui număr necesar pentru tratare de opt. Rezultate similare au fost observate pentru CABG combinat cu chirurgia valvulară.^{132, 133}

O meta-analiză actualizată care include 63 de studii și peste 14.000 de participanți cu o urmărire mediană de 12 luni a confirmat o reducere cu 36% a riscului de mortalitate cardiovasculară și o reducere cu 18% a riscului de internare în spital pentru evenimente recurente, dar nu a găsit un efect semnificativ asupra mortalității totale a IM sau revascularizare. Acest studiu a confirmat, de asemenea, un efect asupra măsurilor de calitate a vieții.¹³⁴ A existat o tendință ca studiile ulterioare efectuate în epoca terapiei medicale contemporane să aibă beneficii mai mici ale mortalității.

Insuficiență cardiacă

O atenție deosebită trebuie acordată grupurilor speciale cu boală coronariană. Antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă s-a dovedit a fi benefic, având un efect asupra capacității de efort, a calității vieții și asupra rezultatelor adverse, cum ar fi internarea în spital și mortalitatea cardiacă. Meta-analizele studiilor cu mai mult de 12 luni de urmărire, care compară antrenamentul fizic cu îngrijirea obișnuită la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică, au concluzionat că antrenamentul duce la reducerea mortalității totale (raportul de risc 0-888 de internare). 0,61). Antrenamentul fizic duce, de asemenea, la îmbunătățirea calității vieții.¹³⁵ Acest lucru este în concordanță cu (și dominat de) constatările din studiul mare multicentric HF-ACTION. În acest studiu, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică, stabilă, cu fracțiune de ejeție ventriculară stângă de 35% sau mai mică, care se aflau în grupul II-IV al New York Heart Association (NYHA) au fost randomizați la o intervenție de exerciții cuprinzătoare, prelungită, constând din 36 de sesiuni de exerciții supravegheate urmate de exerciții la domiciliu versus îngrijire obișnuită. Deși pacienții nu au respectat obiectivul de a efectua 90 de minute de efort săptămânal, grupul de intervenție a avut un risc redus de rezultat major al mortalității și internarea în spital pentru insuficiență cardiacă. În analizele ajustate prespecificate, riscurile au fost de 0,89 ($p = 0,03$) pentru mortalitatea sau spitalizare de orice cauză, 0,91 ($p = 0,09$) pentru mortalitatea cardiovasculară sau spitalizare și 0,85 ($p = 0,03$) pentru mortalitatea cardiovasculară sau spitalizarea cu insuficiență cardiacă. Un efect mic, dar semnificativ din punct de vedere statistic, a fost observat, de asemenea, asupra stării de sănătate (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).^{126, 136}

ADOPTAREA ȘI ADERAREA LA SCHIMBĂRILE STILULUI DE VIAȚĂ ȘI LA REHABILITARE CARDIACĂ

Schimbările stilului de viață sunt complementare tratamentului medical, sunt ieftine, au puține efecte secundare sau chiar deloc și au numeroase beneficii pentru sănătate, dincolo de bolile cardiovasculare. Cu toate acestea, ele rămân subutilizate.

Aderarea la modificările stilului de viață după evenimente coronariene acute are un debut rapid al efectului. În studiul OASIS, peste 18.000 de pacienți au fost urmăriti după evenimente coronariene acute. Pacienții, care au reușit să renunțe la fumat și/sau să adere la recomandările dietetice și/sau la exerciții fizice la o lună după eveniment, au avut un risc semnificativ mai mic de apariție a evenimentelor repetate în

următoarele 5 luni. Respectarea dietei și a exercițiilor fizice au fost asociate cu o scădere cu 48% a riscului de IM în comparație cu neaderarea, renunțarea la fumat a fost asociată cu o scădere a riscului cu 43%, iar fumătorii care au respectat recomandările de dietă și exerciții fizice au avut un risc cu 74% mai mic decât cei care nu au respectat toți cei trei factori de stil de viață. Cu toate acestea, chiar dacă acești pacienți au fost selectați pentru a participa la un studiu, doar 29% au respectat recomandările de dietă și exerciții fizice la 30 de zile. În comparație, mai mult de 96% au aderat la medicamentele antiplacă.³

Reabilitarea cardiacă este o componentă importantă a recuperării după evenimentele coronariene, dar absorbția și aderarea la astfel de programe sunt sub nivelurile recomandate. În studiul EUROASPIRE IV, un studiu transversal de prevenție secundară la 8000 de pacienți cu boală coronariană întreprins la mai mult de 6 luni după eveniment, doar jumătate dintre pacienți (50,7%) li s-a oferit reabilitare cardiacă și 81,3% dintre aceștia au participat doar la jumătate din program. Aceste cifre au fost mai mari în comparație cu mai puțin de o treime dintre pacienții eligibili cărora li s-a oferit reabilitare cardiacă în studiul EUROASPIRE III^{137, 138}, dar este probabil să ofere o viziune foarte optimistă asupra stării prevenției secundare, deoarece aceștia erau pacienți selectați (rata de participare 50%) în centre selectate.⁴ Într-adevăr, alte studii indică rate mai scăzute de participare. Sondajele au constatat că mai puțin de 30% dintre pacienții eligibili participă la reabilitarea cardiacă, iar dintre cei care o fac, mulți nu finalizează programul și doar 50% continuă antrenamentul la 6 luni după finalizarea programului.¹³⁹

Din păcate, majoritatea pacienților nu participă la reabilitarea cardiacă fie pentru că nu este oferită, fie pentru că nu acceptă sau nu aderă la program. O revizuire Cochrane din 2014 a studiilor care încearcă să îmbunătățească absorbția și/sau aderarea la reabilitarea cardiacă a identificat 18 studii cuprinzând 2505 participanți. Intervențiile au inclus contacte structurate conduse de asistente sau de terapeut, întâlniri timpurii după externare, scrisori motivaționale, programe specifice genului și programe de fază intermediară pentru pacienții mai în vârstă, dar au fost prea eterogene pentru a fi efectuată vreo meta-analiză. Un număr de studii au arătat un efect pozitiv asupra absorbției și aderării, dar concluzia generală a fost că dovezile au fost slabe pentru intervenții eficiente pentru a crește absorbția și aderarea și mai multe studii de calitate care vizează barierele identificate de pacient pot crește probabilitatea de succes.¹³⁹

Predictorii neabsorbției sunt: (1) vârsta înaintată, (2) femeile, (3) comorbiditățile, (4) nivel educațional mai scăzut, (5) deprivarea socioeconomică și (5) etnia, negrii fiind mai puțin probabil să participe decât albi în Statele Unite și pacienții de altă origine etnică fiind mai puțin probabil să participe în Europa.¹⁴⁰ Factorii legați de pacient asociați cu absorbția și aderarea limitate sunt prezentați în **Caseta 18.3**. Abordarea barierelor structurale va crește probabil gradul de absorbție. Este universal acceptat că procedurile automate de trimitere pentru pacienții care se confruntă cu IM sau revascularizare ar aborda unele dintre aceste bariere. Susținerea puternică din partea furnizorilor de asistență medicală servește ca un alt catalizator,¹⁴¹ la fel și minimizarea întârzierii de la descărcare până la faza 2 de reabilitare¹⁴² și implementarea indicatorilor de performanță.

CASETA 18.3 Factori asociați cu trimiterea și înscrierea în programele de reabilitare cardiacă

1. Factori orientați spre pacient

- sex feminin
- vârsta mai înaintată
- rasă/grupuri minoritare etnice
- lipsa sau limitarea asigurării medicale
- statut socioeconomic scăzut
- nivel scăzut de studii
- auto-eficacitate scăzută
- cunoștințe de sănătate scăzute
- lipsa nevoii percepute de RC sau prevenire secundară
- limbă
- convingerile culturale și înțelegerea bolii și a tratamentului
- factori legați de munca (pierderea salariului, munca independentă etc.)
- sprijin social limitat
- responsabilități de acasă

2. Factori medicali

- comorbidități multiple, inclusiv depresie și probleme musculo-scheletale

3. Factorii sistemului de sănătate

- lipsa de trimitere
- lipsa înscrierii după trimitere
- puterea avizului de către medicul curant
- relația pacient-furnizor
- disponibilitatea și caracteristicile programului
- distanța, transport în comun, programe potrivite pentru grupuri caracterizate prin rasă, vârstă și sex

CR, Reabilitare cardiacă.

De la Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, et al. Trimiterea, înscrierea și livrarea de programe de reabilitare cardiacă/prevenție secundară la centrele clinice și nu numai: un aviz prezidențial de la Asociația Americană a Inimii. *Circulație*. 2011;124(25):2951-2960.

Referințe

- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S și colab.: Efectul factorilor de risc potențial modificabili asociați cu infarctul miocardic în 52 de țări (studiul INTERHEART): studiu caz-control, *Lancet* 364(9438):937-952, 2004.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al.: Explicarea scăderii deceselor din SUA cauzate de boala coronariană, 1980-2000, *N Engl J Med* 356(23):2388-2398, 2007.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al.: Asocierea dietei, exercițiilor și modificării fumatului cu riscul de evenimente cardiovasculare precoce după sindromul coronarian acut, *Circulation* 121(6):750-758, 2010.
- Kotseva K, Wood D, De BD, et al.: EUROASPIRE IV: un studiu al Societății Europene de Cardiologie privind stilul de viață, factorul de risc și managementul terapeutic al pacienților coronarieni din 24 de țări europene, *Eur J Prev Cardiol* 23(6):636-648, 2016.
- Centre pentru Control și Prevenirea Bolilor. http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/, 2016.
- Centers for Disease Control and Prevention: *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: a Report of the Surgeon General*, Atlanta, GA, 2014, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, Centrul Național pentru Prevenirea Bolilor Cronice și Promovarea Sănătății, Office on Smoking and Health.
- Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J: Fumatul și riscul de infarct miocardic la femei și bărbați: studiu longitudinal al populației, *BMJ* 316(7137):1043-1047, 1998.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ: Expunerea ambientală la fumul de tutun și boala cardiacă ischemică: o evaluare a dovezilor, *BMJ* 315(7114):973-980, 1997.
- He J, Vupputuri S, Allen K, și colab.: Fumatul pasiv și riscul de boală coronariană - o meta-analiza a studiilor epidemiologice, *N Engl J Med* 340(12):920-926, 1999.
- Lightwood SM, Glantz SA: Scăderea infarctului miocardic acut după legile fără fumat și riscul individual atribuit fumatului pasiv, *Circulation* 120(14):1373-1379, 2009.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.: 2016 Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică, *Eur Heart J* 28:2375-2414, 2016.
- Boffetta P, Straif K: Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarct and stroke: systematic review with meta-analysis, *BMJ* 339:b3060, 2009. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b3060>.
- Csordas A, Bernhard D: Biologia din spatele efectelor aterotrombotice ale fumatului de țigară, *Nat Rev Cardiol* 10(4):219-230, 2013.
- Shields M, Wilkins K: Fumatul, renunțarea la fumat și riscul de boli cardiace: un studiu de urmărire pe 16 ani, 24(2):12-22, 2013.
- Institutul Național al Cancerului U: *Schimbări în riscurile de boli legate de țigări și implicațiile lor pentru prevenire și control*, Fumatul și controlul tutunului Monografia nr. 8 [Bethesda, Md.]: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1991-1997.
- Critchley J, Capewell S: Renunțarea la fumat pentru prevenirea secundară a bolii coronariene, *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD000341, 2004.
- Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, et al.: Intervenția intensivă pentru renunțarea la fumat reduce mortalitatea la fumătorii cu risc crescut cu boli cardiovasculare, *Chest* 131(2):446-452, 2007.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA și colab.: Efectele unei intervenții de renunțare la fumat asupra mortalității la 14,5 ani: un studiu clinic randomizat, *Ann Intern Med* 142(4):233-239, 2005.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al.: 2013 AHA/ACC ghid privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129(25 Suppl 2):S76-S99, 2014.
- Stead LF, Bergson G, Lancaster T: Sfatul medicului pentru renunțarea la fumat, *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD000165, 2008. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub3>.
- Rice VH, Stead LF: Nursing interventions for smoking cessation, *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD001188, 2008. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001188.pub3>.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO: Testul Fagerstrom pentru dependența de nicotină: o revizuire a Chestionarului de toleranță Fagerstrom, *Br J Addict* 86(9):1119-1127, 1991.
- Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T: Intervenții farmacologice pentru renunțarea la fumat: o prezentare generală și meta-analiză de rețea, *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD009329, 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>.
- Stead LF, Perera R, Bullen C și colab.: Terapia de substituție cu nicotină pentru renunțarea la fumat, *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD000146, 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub4>.
- Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF: Intervenții pentru renunțarea la fumat la pacienții spitalizați, *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD001837, 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001837.pub3>.
- Chang PH, Chiang CH, Ho WC și colab.: Terapia combinată a vareniclinei cu terapia de înlocuire a nicotinei este mai bună decât vareniclinea singură: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMC Public Health* 15:689, 2015.
- Leaviss J, Sullivan W, Ren S și colab.: Care este eficacitatea clinică și rentabilitatea citizinei în comparație cu vareniclinea pentru renunțarea la fumat? O revizuire sistematică și o evaluare economică, *Health Technol Assess* 18(33):1-120, 2014.
- Încetarea și reducerea fumatului, *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD010216, 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub2>.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabet, *N Engl J Med* 369(2):145-154, 2013.
- Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P și colab.: Chirurgie bariatrică și evenimente cardiovasculare pe termen lung, *JAMA* 307(1):56-65, 2012.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.: 2013 AHA/ACC/TOS ghid pentru gestionarea excesului de greutate și a obezității la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society, *Circulation* 129(25 Suppl 2):S138-20138.
- Cheile A: Boala coronariană în șapte țări, *Circulation* 41(Suppl 4):1-211, 1970.
- Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC și colab.: Meta-analiză care compară dietele mediteraneene cu cele cu conținut scăzut de grăsimi pentru modificarea factorilor de risc cardiovascular, *Am J Med* 124(9):841-851, 2011.
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A: Dovezi acumulate cu privire la beneficiile aderării la dieta mediteraneană asupra sănătății: o revizuire sistematică și meta-analiză actualizată, *Am J Clin Nutr* 92(5):1189-1196, 2010.
- Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A: Dieta mediteraneană și starea de sănătate: o meta-analiză actualizată și o propunere pentru un scor de aderență bazat pe literatură, *Public Health Nutr* 17(12):2769-2782, 2014.
- Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, et al.: Creșterea consumului de fructe și legume pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare, *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009874, 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.74>.
- Rees K, Hartley L, Flowers N și colab.: Modelul dietetic „mediteranean” pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare, *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD009825, 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009825.pub2>.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet, *N Engl J Med* 368(14):1279-1290, 2013.
- Ornish D: Dieta mediteraneană pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare, *N Engl J Med* 369(7):675-676, 2013.
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease, *Lancet* 343(8911):1454-1459, 1994.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL și colab.: Dieta mediteraneană, factori de risc tradiționali și rata complicațiilor cardiovasculare după infarctul miocardic: raportul final al studiului Lyon Diet Heart Study, *Circulation* 99(6):779-785, 1999.
- Mozaffarian D: Dieta mediteraneană pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare, *N Engl J Med* 369(7):673-674, 2013.
- Kastorini CM, Milonitis HJ, Esposito K și colab.: Efectul dietei mediteraneene asupra sindromului metabolic și componentele sale: o meta-analiză a 50 de studii și 534.906 de persoane, *J Am Coll Cardiol* 57(11):1299-1313, 2011.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M și colab.: Efectul unei diete în stil mediteranean asupra funcției diastolice și markeri ai inflamației vasculare în sindromul metabolic: un studiu randomizat, *JAMA* 292(12):1440-1446, 2004.
- Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M și colab.: Efectele unei diete în stil mediteranean asupra necesității terapiei cu medicamente antihiperglicemice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat: un studiu randomizat, *Ann Intern Med* 151(5):306-314, 2009.
- Esposito K, Maiorino MI, Di PC, Giugliano D: Aderarea la o dietă mediteraneană și controlul glicemic în diabetul zaharat de tip 2, *Diabet Med* 26(9):900-907, 2009.
- Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al.: O călătorie într-o dietă mediteraneană și diabet de tip 2: o revizuire sistematică cu meta-analize, *BMJ Open* 5(8):e008222, 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008222>.
- Kwok CS, Umar S, Myint PK, Mamas MA, Loke YK: Dieta vegetariană, Adventiștii de ziua a șaptea și riscul de mortalitate cardiovasculară: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Int J Cardiol* 176(3):680-686, 2014.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, și colab.: Asociația acizilor grași dietetici, circulanți și suplimentare cu risc coronarian: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Ann Intern Med* 160(6):398-406, 2014.
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS: Asociere între suplimentarea cu acizi grași omega-3 și riscul de evenimente majore ale bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză, *JAMA* 308(10):1024-1033, 2012.
- Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A și colab.: Vitamina D și riscul de deces specific de cauză: - revizuire sistem atică și meta-analiză a studiilor observaționale de cohortă și de intervenție randomizată, *BMJ* 348, 2014. g1903. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g1903>.
- Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, et al.: Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: a trial analysis, systematic review, and meta-analysis, *Am J Clin Nutr* 100(3):746-755, 2014.
- Manson JE, Bassuk SS: Cercetarea și practica clinică a vitaminei D: la răscruce, *JAMA* 313(13):1311-1312, 2015.
- Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S: Eficacitatea și rentabilitatea prevenirii bolilor cardiovasculare în populații întregi: studii de modelare, *BMJ* 343, 2011. d4044. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d4044>.
- Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, și colab.: Asociația dintre alcool și boli cardiovasculare: analiza de randomizare medeliană bazată pe datele individuale ale participanților, *BMJ* 349, 2014. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4164>.
- Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G: Cardiovascular and over all mortality risk in relation to alcohol consumption in patients with cardiovascular disease, *Circulation* 121(17):1951-1959, 2010.
- American Heart Association: *Alcool și sănătatea inimii*, 2016. http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyEating/Nutrition/Alcohol-and-Heart-Health_UCM_305173_Article.jsp#.
- VsiOvnhDIU Accesat 12 septembrie 2016.

58. Berryman JW: Exercițiul este medicină: o perspectivă istorică, *Curr Sports Med Rep* 9(4):195-201, 2010.
59. MorrisJN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW: Coronary heart-disease and physical activity of work, *Lancet* 265(6795):1053-1057, 1953.
60. Kodama S, Saito K, Tanaka S și colab.: Fitnessul cardiorespirator ca predictor cantitativ al mortalității tuturor cauzelor și evenimentelor cardiovasculare la bărbați și femei sănătoși: o meta-analiză, *JAMA* 301(19):2024-2035, 2009.
61. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF: Activitatea fizică în timpul liber și prevenirea primară a bolii coronariene: o meta-analiză actualizată a studiilor de cohortă, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(3):247-257, 2008.
62. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, et al.: Asocierea activității fizice cu toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(3):239-246, 2008.
63. Samitz G, Egger M, Zwahlen M: Domenii ale activității fizice și al mortalității de toate cauzele: - revizuire sistem atică și meta-analiză doză-răspuns a studiilor de cohortă, *Int J Epidemiol* 40(5):1382-1400, 2011.
64. Kohl III HW, Craig CL, Lambert EV, et al.: The pandemy of physical inactivity: global action for public health, *Lancet* 380(9838):294-305, 2012.
65. Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO și colab.: AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline of the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation, *Circulation* 124(22):2458-2458-2417.
66. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al.: Valoarea prognostică a unei nomograme pentru capacitatea de exercițiu la femei, *N Engl J Med* 353(5):468-475, 2005.
67. Mora S, Redberg RF, Cui Y și colab.: Capacitatea testării de efort de a prezice moartea cardiovasculară și a tuturor cauzelor la femeile asimptomatice: o urmărire de 20 de ani a studiului de prevalență a clinicilor de cercetare a lipidelor, *JAMA* 290(12):1600-1607, 2003.
68. Schmidt MD, Cleland VJ, Thomson RJ, Dwyer T, Venn AJ: O comparație a măsurilor subiective și obiective ale activității fizice și fitness în identificarea asociațiilor cu factorii de risc cardiometaboliici, *Ann Epidemiol* 18(5):378-386, 2008.
69. Dvorak RV, Tchernof A, Starling RD și colab.: Fitness respiratorie, activitate fizică liberă și risc de boli cardiovasculare la persoanele în vârstă: un studiu de apă dublu etichetat, *J Clin Endocrinol Metab* 85(3):957-963, 2000.
70. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, et al.: Fitness cardiorespiratory and classification of risk of cardio vascular disease mortality, *Circulation* 123(13):1377-1383, 2011.
71. Barons MJ, Turner S, Parsons N, et al.: Fitness prezice supraviețuirea pe termen lung după un - eveniment cardiovascular lar: un studiu prospectiv de cohortă *BMJ Open* 5(10):e007772, 2015, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007772>.
72. Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN: Efectele diferitelor doze de activitate fizică asupra fitnessului cardiorespirator în rândul femeilor sedentare, supraponderale sau obeze în postmenopauză cu tensiune arterială crescută: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 297(19):2081-2091, 2007.
73. Arem H, Moore SC, Patel A și colab.: Activitatea fizică și mortalitatea în timpul liber: o analiză detaliată a comunității relației doză-răspuns, *JAMA Intern Med* 175(6):959-967, 2015.
74. Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB: Doza de jogging și mortalitate pe termen lung: Studiul Copenhagen City Heart, *J Am Coll Cardiol* 65(5):411-419, 2015.
75. Swain D, Franklin BA: Comparația beneficiilor cardioprotective ale exercițiilor aerobice de intensitate viguroasă versus moderată, *Am J Cardiol* 97(1):141-147, 2006.
76. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, et al.: Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men, *JAMA* 288(16):1994-2000, 2002.
77. Gebel K, Ding D, Chey T și colab.: Efectul activității fizice moderate până la viguroase asupra mortalității de toate cauzele la australienii de vârstă mijlocie și în vârstă, *JAMA Intern Med* 175(6):970-977, 2015.
78. Wen CP, Wai JP, Tsai MK și colab.: Cantitatea minimă de activitate fizică pentru reducerea mortalității și speranța de viață extinsă: un studiu de cohortă prospectiv *Lancet* 378(9798):1244-1253, 2011.
79. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, et al.: Alergarea în timpul liber reduce riscul de mortalitate cardiovasculară și de toate cauzele, *J Am Coll Cardiol* 64(5):472-481, 2014.
80. Shiroma EJ, Sesso HD, Moorthy MV, Buring JE, Lee IM: Activitățile fizice de intensitate moderată și de intensitate viguroasă reduc ratele mortalității în aceeași măsură? *J Am Heart Assoc* 3(5):e000802, 2014, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.000802>.
81. Janssen I, Ross R: Activitatea fizică de intensitate viguroasă este legată de sindromul metabolic independent de doza de activitate fizică, *Int J Epidemiol* 41(4):1132-1140, 2012.
82. Nokes N: Relația dintre activitatea fizică și fitness aerobică, *J Sports Med Phys Fitness* 49(2):136-141, 2009.
83. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC: Antrenament pe interval versus exercițiu continuu la pacienții cu boală coronariană: o meta-analiză, *Heart Lung Circ* 24(2):149-157, 2015.
84. Weston KS, Wisloff U, Coombes JS: Antrenamentul cu intervale de mare intensitate la pacienții cu boală cardiometabolică indusă de stilul de viață: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Br J Sports Med* 48(16):1227-1234, 2014.
85. Wisloff U, Ellingsen O, Kemi OJ: Antrenamentul pe intervale de mare intensitate pentru a maximiza beneficiile cardiace ale antrenamentului cu exercițiu? *Exercise Sport Sci Rev* 37(3):139-146, 2009.
86. Conraads VM, Pattyn N, De MC și colab.: Antrenamentul cu intervale aerobice și antrenamentul continuu îmbunătățesc în mod egal capacitatea de exercițiu aerobice la pacienții cu boală coronariană: studiul SAINTEX-CAD, *Int J Cardiol* 179:203-210, 2015.
87. Watson K, Frederick G, Harris C, Carlson S, Fulton J: Participarea adulților din SUA la activități specifice: sistem de supraveghere a factorilor de risc comportamental—2011, *J Phys Act Health* 12 (Suppl 1): S3-S10, 2015.
88. Hamer M, Chida Y: Mersul pe jos și prevenirea primară: o meta-analiză a studiilor prospective de cohortă, *Br J Sports Med* 42(4):238-243, 2008.
89. Zheng H, Orsini N, Amin J și colab.: Cuantificarea dozei-răspuns al mersului în reducerea riscului de boală coronariană: meta-analiză, *Eur J Epidemiol* 24(4):181-192, 2009.
90. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al.: Mersul pe jos în comparație cu exercițiul viguros pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la femei, *N Engl J Med* 347(10):716-725, 2002.
91. Kelly P, Kahlmeier S, Gotschi T, et al.: Revizuire sistematică și meta-analiză a reducerii mortalității pentru toate cauzele de mers pe jos și cu bicicleta și forma relației de răspuns la doză, *Int J Behav Nutr Phys Act* 11:132, 2014.
92. Saevereid HA, Schnohr P, Prescott E: Viteza și durata de mers pe jos și alte activități fizice în timpul liber și riscul de insuficiență cardiacă: un studiu de cohortă prospectiv din Copenhagen City Heart Study, *PLoS One* 9(3):e89909, 2014, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089909>.
93. Laursen AH, Kristiansen OP, Marott JL, Schnohr P, Prescott E: Intensitatea versus durata activității fizice: implicații pentru sindromul metabolic. Un studiu de cohortă prospectiv, *BMJ Open* 2(5):e001711, 2012, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001711>.
94. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS: Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14(1):72-78, 2007.
95. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetiere P, et al.: Viteză lentă de mers și moarte cardiovasculară la adulții în vârstă care funcționează bine: studiu de cohortă prospectiv, *BMJ* 339, 2009. b4460 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4460>.
96. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL și colab.: Efectele cantității de exerciții asupra greutății corporale, compoziției corporale și măsurătorilor obezității centrale: STRRIDE — un studiu controlat randomizat, *Arch Intern Med* 164(1):31-39, 2004.
97. Murtagh EM, Nichols L, Mohammed MA, et al.: Efectul mersului pe jos asupra factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare: o revizuire sistematică actualizată și meta-analiză a studiilor de control randomizate, *Prev Med* 72:34-43, 2015.
98. Qiu S, Cai X, Schumam U, et al.: Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis, *PLoS One* 9(10):e109767, 2014, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109767>.
99. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, et al.: Importanța caracteristicilor și modalităților de activitate fizică și exerciții în managementul sănătății cardiovasculare la persoanele cu factori de risc cardiovascular: recomandări din EACPR. Partea II, *Eur J Prev Cardiol* 19(5):1005-1033, 2012.
100. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, și colab.: Importanța caracteristicilor și modalităților de activitate fizică și exerciții în managementul sănătății cardiovasculare la persoanele cu boală cardiovasculară (Partea III), *Eur J Prev Cardiol* 19(6):1333-1356, 2012.
101. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, și colab.: Exercițiul de rezistență la persoanele cu și fără boală cardiovasculară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Consiliul American Heart Association pentru Cardiologie Clinică și Consiliul pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism, *Circulation* 116(5):572-584, 2007.
102. Marzolini S, Oh PI, Brooks D: Efectul antrenamentului aerob și de rezistență combinat versus antrenamentul aerob singur la persoanele cu boală coronariană: o meta-analiză, *Eur J Prev Cardiol* 19(1):81-94, 2012.
103. Church TS, Blair SN, Cocreham S, și colab.: Efectele antrenamentului aerob și de rezistență asupra nivelurilor de hemoglobină A1c la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 304(20):2253-2262, 2010.
104. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML și colab.: Relația dintre comportamentul sedentar și activitatea fizică cu boala cardiovasculară incidentă: rezultate de la Women's Health Initiative, *J Am Coll Cardiol* 61(23):2346-2354, 2013.
105. Katzmarzyk PT: Activitate fizică, comportament sedentar și sănătate: paralizie de paradigmă sau - schimbare de paradigmă? *Diabet* 59(11):2717-2725, 2010.
106. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Gea A, et al.: Television viewing, computer use, time driving and all-cause mortality: the SUN cohort, *J Am Heart Assoc* 3(3):e000864, 2014, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.000864>.
107. Warren TY, Barry V, Hooker SP și colab.: Comportamentele sedentare cresc riscul de mortalitate prin boli cardiovasculare la bărbați, *Med Sci Sports Exerc* 42(5):879-885, 2010.
108. Pulsford RM, Stamatakis E, Britton AR, Brunner EJ, Hillsdon M: Asociații de comportamente în șezut cu mortalitate pentru toate cauzele pe o perioadă de 16 ani: studiul Whitehall II, *Int J Epidemiol* 44(6):1909-1916, 2015.
109. Harvey JA, Chastin SF, Skelton DA: Cât de sedentari sunt oamenii în vârstă? O revizuire sistematică a cantității de comportament sedentar, *J Aging Phys Act* 23(3):471-487, 2015.
110. Harvey JA, Chastin SF, Skelton DA: Prevalența comportamentului sedentar la adulții în vârstă: o revizuire a sistemului. În *J Environ Res Public Health* 10(12):6645-6661, 2013.
111. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EA, Owen N: Timp sedentar și biomarkeri cardiometaboliici la adulții din SUA: NHANES 2003-06, *Eur Heart J* 32(5):590-597, 2011.
112. Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C și colab.: O reducere de 2 săptămâni a activității ambulatorii atenuează sensibilitatea periferică la insulină, *J Appl Physiol* (1985) 108(5):1034-1040, 2010.
113. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK: Răspunsuri metabolice la pașii zilnici reduși la bărbații sănătoși care nu fac exerciții fizice, *JAMA* 299(11):1261-1263, 2008.
114. Kavazian AS: Exercise preconditioning of the myocardium, *Sports Med* 39(11):923-935, 2009.
115. Irving BA, Nair KS, Srinivasan M: Efectele sensibilității la insulină, compoziției corporale și fitnessului asupra dimensiunilor și concentrațiilor particulelor de lipoproteine determinate de rezonanță magnetică nucleară, *J Clin Endocrinol Metab* 96(4):E713-E718, 2011.
116. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M: Efectele interactive ale tratamentului cu statine și fitness asupra riscului de mortalitate la veteranii cu dislipidemie: un studiu de cohortă, *Lancet* 381(9864):394-399, 2013.
117. Durstine JJ, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD: Lipide, lipoproteine și exercițiu, *J Cardiopulm Rehabil* 22(6):385-398, 2002.
118. Ilanne-Parikka P, Laaksonen DE, Eriksson JG și colab.: Activitatea fizică în timpul liber și sindromul metabolic în studiul finlandez de prevenire a diabetului, *Diabetes Care* 33(7):1610-1617, 2010.
119. Hassinen M, Lakka TA, Hakola L și colab.: Fitness cardiorespirator și sindrom metabolic la bărbați și femei mai în vârstă: răspunsurile la doză la studiul Exercise Training (DR's EXTRA), *Diabetes Care* 33(7):1655-1657, 2010.
120. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, și colab.: Angioplastia coronariană percutanată în - comparație cu antrenamentul la pacienții cu boală coronariană stabilă: un studiu randomizat, *Circulation* 109(11):1371-1378, 2004.
121. Hughes JP, McDowell MA, Brody DJ: Activitate fizică în timpul liber în rândul adulților din SUA cu vârsta de 60 de ani sau mai mult: rezultate din NHANES 1999-2004, *J Phys Act Health* 5(3):347-358, 2008.
122. Ma J, Urizar Jr GG, Alehegn T, Stafford RS: Consiliere privind dieta și activitatea fizică în timpul vizitelor de îngrijire ambulatorie în Statele Unite, *Prev Med* 39(4):815-822, 2004.
123. Thompson PD, Buchner D, Pina IL și colab.: Exercițiul și activitatea fizică în prevenirea și tratamentul bolii cardiovasculare aterosclerotice: o declarație a Consiliului pentru cardiologie clinică (Subcomitetul pentru exercițiu, reabilitare și prevenire) și Consiliul pentru nutriție, activitate fizică și metabolism (Subcomitetul pentru activitate fizică), 107(24):3109-3116, 2003.
124. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ și colab.: Exerciții și evenimente cardiovasculare acute care pun riscurile în perspectivă: o declarație științifică de la Consiliul American Heart Association pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism și Consiliul pentru Cardiologie Clinică, *Circulație* 115(17):2358-2368, 2007.
125. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV: Exerciții de antrenament și reabilitare cardiacă în prevenirea primară și secundară a bolii coronariene, *Mayo Clin Proc* 84(4):373-383, 2009.
126. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL și colab.: Eficacitatea și siguranța antrenamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION, *JAMA* 301(14):1439-1450, 2009.
127. Lichtman JH, Bigger Jr JT, Blumenthal JA, și colab.: Depresie și boală coronariană: recomandări - pentru screening, trimitere și tratament: un consilier științific de la Comitetul de Prevenire al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Asistența Cardiovasculară, Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul pentru Epidemiologie și Prevenire și Consiliul Interdisciplinar pentru Cercetarea Circulației și Asociația Americană în Circulație și Psihiatrie. 118(17):1768-1775, 2008.
128. Wood DA, Kotseva K, Connolly S și colab.: Programul de prevenire a bolilor cardiovasculare, multidisciplinar, bazat pe familie, coordonat de asistente (EUROACTION) pentru pacienții cu boală coronariană și indivizi asimptomatici cu risc crescut de boală cardiovasculară: un studiu controlat pereche, randomizat, *Lancet* 371(9629):1989-22000.
129. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, et al.: Prevenirea secundară prin reabilitare cardiacă: de la cunoaștere la implementare. Un document de poziție de la Secțiunea de reabilitare cardiacă a Asociației Europene de Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17(1):1-17, 2010.
130. Leon AS, Franklin BA, Costa F și colab.: Reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară a bolii coronariene: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii de la Consiliul pentru Cardiologie Clinică (Subcomitetul pentru exercițiu, reabilitare cardiacă și prevenire) și Consiliul pentru nutriție, activitate fizică și metabolism (Subcomitetul pentru reabilitare fizică și pulmonară), în colaborare cu Asociația Americană de Reabilitare Fizică și Pulmonară *Circulation* 111(3):369-376, 2005.

131. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al.: Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease, *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD001800, 2011. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub2>.
132. Goel K, Pack QR, Lahr B și colab.: Reabilitarea cardiacă este asociată cu o mortalitate redusă pe termen lung la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale combinate de valve cardiace și CABG, *Eur J Prev Cardiol* 22(2):159-168, 2015.
133. Pack QR, Goel K, Lahr BD și colab.: Participarea la reabilitarea cardiacă și supraviețuirea după operația de bypass a arterei coronare: un studiu bazat pe comunitate, *Circulation* 128(6):590-597, 2013.
134. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al.: Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001800, 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>.
135. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al.: Exercise-based rehabilitation for heart failure, *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003331, 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub4>.
136. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ și colab.: Efectele antrenamentului fizic asupra stării de sănătate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION, *JAMA* 301(14):1451-1459, 2009.
137. Kotseva K, Wood D, De BG, et al.: EUROASPIRE III: un studiu privind stilul de viață, factorii de risc și utilizarea terapiei medicamentoase cardioprotective la pacienții coronarieni din 22 de țări europene, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16(2):121-137, 2009.
138. Kotseva K, Wood D, De BG și colab.: Ghid de prevenire a sistemului cardiovascular în practica zilnică: o comparație a anchetelor EUROASPIRE I, II și III în opt țări europene, *Lancet* 373(9667):929-940, 2009.
139. Karmali KN, Davies P, Taylor F, și colab.: Promoting patients uptake and adherence in cardiac rehabilitation, *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD007131, 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007131.pub3>.
140. Gregory PC, LaVeist TA, Simpson C: Racial disparities in access to cardiac rehabilitation, *Am J Phys Med Rehabil* 85(9):705-710, 2006.
141. Lavie CJ, Arena R, Franklin BA: Reabilitare cardiacă și intervenții în stilul de viață sănătos. Comentariu editorial, *J Am Coll Cardiol* 67(1):13-15, 2016.
142. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, et al.: Recomandări, înscriere și livrare de programe de reabilitare cardiacă/prevenție secundară la centrele clinice și nu numai: un aviz prezidențial de la American Heart Association, *Circulation* 124(25):2951-2960, 2011.



INTRODUCERE, 270

MECANISME CARE LEAGĂ OBEZITATEA CU

RISC CREȘT CHD, 270

ASOCIAȚIA OBEZITĂȚII CU BCV
EVENIMENTE, 271

IMPACTUL OBEZITĂȚII ASUPRA
PROGNOSTICULUI ÎN CHD: PARADOXUL
OBEZITĂȚII, 272 În urma revascularizării
cu PCI,
272

În urma revascularizării cu CABG, 272
General CHD, 273

PROVOCĂRI CU IMC CA MĂSURĂ
DE ADIPOSITATE, 273

Impactul fitnessului cardiorespirator
asupra paradoxului obezității în CHD,
275

MOTIVE POTENȚIALE PENTRU O
OBEZITATE

PARADOX ÎN CHD, 275

IMPACTUL Scăderii în Greutate ASUPRA

CHD, 276 PREVENIREA OBEZITĂȚII ȘI A
CREȘTERII ÎN GREUTATE, 277

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL
OBEZITATE, 277

CHIRURGIE BARIATRICĂ, 277

CONCLUZIE, 278

REFERINȚE, 278

INTRODUCERE

După fumat, obezitatea este probabil a doua cauză de deces care poate fi prevenită în Statele Unite și în cea mai mare parte a lumii occidentale. ¹⁻² Prevalența estimată a obezității este de aproape 80 de milioane, aproape 130 de milioane în Statele Unite sunt supraponderale, iar în prezent aproape 10 milioane sunt obezi sever. ¹⁻⁴ De fapt, în ultimii 50 de ani, speranța medie de viață în Statele Unite a fost redusă cu un an întreg din cauza impactului obezității, compensând parțial câștigurile obținute din reducerea fumatului și îmbunătățirea siguranței automobilelor (Fig. 19.1). ⁵⁻⁶ Prin urmare, o atenție îndreptată către prevenirea și tratarea obezității este deosebit de necesară.

Obezitatea pare a fi un factor de risc pentru boala cardiovasculară (CV) (CVD), independent de vârstă, nivelurile lipidelor, tensiunea arterială (TA), nivelul glucozei și hipertrofia ventriculară stângă. ²⁻⁴ Desigur; obezitatea aduce un impact „greu” asupra sistemului CV, afectând negativ mulți dintre factorii de risc consacrați CV și boli coronariene (CHD), inclusiv creșterea TA și prevalența hipertensiunii, înrăutățirea nivelurilor lipidelor plasmatică (în special creșterea nivelului de trigliceride și reducerea lipoproteinelor de înaltă densitate cardioprotectoare), creșterea nivelului de colesterol HDL-C și a nivelului metabolic de risc [HDL-C] 2 diabet zaharat (T2DM) și creșterea nivelului de inflamație. În plus, obezitatea are efecte adverse asupra structurii și funcției CV. Combinate, aceste efecte cresc riscul de BCV, inclusiv CC.

În acest capitol, trecem în revistă efectele obezității asupra factorilor de risc CHD și asupra prevalenței CHD. De asemenea, revizuim impactul obezității asupra prognosticului la pacienții cu CHD stabilită, inclusiv la pacienții care urmează proceduri de revascularizare cu intervenție coronariană percutanată (ICP) și bypass coronarian (CABG). În cele din urmă, vom discuta implicațiile pierderii în greutate la pacienții cu CHD, în special în lumina așa-numitului „paradox al obezității”.

MECANISME LEAGĂ OBEZITATEA CU RISCUL CREȘT DE CHD

Efectele adverse ale obezității asupra factorilor de risc CHD și asupra structurii și funcției CV sunt rezumate în **Caseta 19.1**. ^{3,4} Excesul de greutate corporală este unul dintre cei mai puternici factori de risc pentru creșterea TA și dezvoltarea hipertensiunii, un factor major de risc pentru CHD. Într-o examinare prospectivă a participanților cu vârsta cuprinsă între 35 și 75 de

ani de la Framingham Heart Study, 34% din cazurile de hipertensiune la bărbați și 62% din cazurile de hipertensiune la femei au fost atribuite unui indice de masă corporală (IMC) mai mare sau egal cu 25 kg/m². ^{pe} baza riscului estimat atribuit populației. ⁷ Într-o analiză a pacienților cu o TA auto-raportată mai mare de 140/90 mmHg în Physicians' Health Study, care a inclus peste 13.500 de medici de sex masculin sănătoși, a fost observată o creștere cu 8% a riscului de hipertensiune arterială incidentă pentru fiecare creștere cu o unitate a IMC pe parcursul unei perioade de urmărire mediană de 14,5 ani. ⁸ În acest studiu, deși hipertensiunea arterială incidentă a fost asociată în mare parte cu obezitatea la momentul inițial, o creștere în greutate de peste 5% în 8 ani a fost, de asemenea, asociată semnificativ cu un risc crescut de hipertensiune la persoanele cu IMC inițial normal.

Obezitatea este o cauză principală a creșterii glicemiei, a sindromului metabolic și a T2DM. Într-o examinare a datelor din Sistemul de supraveghere a factorilor de risc comportamental din 1990 până în 1998, prevalența generală a T2DM a crescut cu 33%, ceea ce a fost strâns legat de prevalența crescută a obezității. ⁹ De fapt, o creștere de 9% a ratei T2DM a fost observată pentru fiecare creștere de 1 kg în greutate. Asocierea obezității cu rezistența la insulină și sindromul metabolic pare să crească semnificativ riscul de DZT2 și BCV. Sindromul metabolic, care este definit de obezitate abdominală, - dislipidemie aterogenă, hipertensiune arterială, rezistență la insulină și stări proinflamatorii și protrombotice, este asociat cu un risc de peste două ori mai mare de CHD, cu un risc atribuit de 37% la pacienții cu vârsta peste 50 de ani. ¹⁰⁻¹¹ Alexandru și colegii ¹² în 2003, într-o analiză a National Health and Nutrition Examination Survey, nu s-a observat nicio creștere a prevalenței CHD la pacienții care aveau T2DM, dar fără sindrom metabolic, în timp ce riscul CHD a fost crescut la pacienții cu sindrom metabolic, dar fără T2DM. Cel mai mare risc de CHD a fost observat la cei cu sindrom metabolic și T2DM. Riscul mai mare este impus de grăsimea intraabdominală mai mare, măsurată clinic ca circumferință a taliei (WC). WC a fost cel mai puternic predictor al sindromului metabolic, a fost asociat independent cu fiecare componentă a sindromului metabolic și a fost mai puternic asociat cu sindromul metabolic decât a fost IMC. ^{13,4,4}

Dislipidemia aterogenă și sindromul metabolic în obezitate sunt definite de niveluri crescute ale trigliceridelor, niveluri scăzute de HDL-C și proporții crescute de mici, dense.

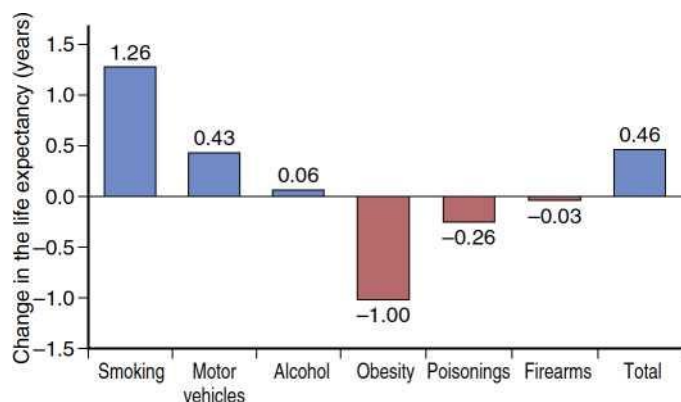


FIG. 19.1 The impact of behavioral changes on life expectancy between 1960 and 2010. (Modified from Stewart ST, Cutler DM. *The contribution of behavior change and public health to improved U.S. population health*. NBER Working Paper Series. Working Paper 20631. <http://www.nber.org/papers/w20631>. October 2014; and from Stewart ST, Cutler DM. *How behavioral changes have affected U.S. population health since 1960*. NBER Working Paper Series. Working Paper 20631. <http://www.nber.org/aging/health/2015no1/w20631>. March 2016.)

colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C),

HDL, High-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LV, left ventricular; RV, right ventricular.

Reproduced with permission from Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis: the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis* <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2016.01.008> [Epub ahead of print].

CASETA 19.1 Efectele adverse ale obezității

43 Rezistența la insulină

- intoleranță la glucoză
- sindrom metabolic
- diabet zaharat de tip 2

44 Dislipidemie

- colesterol total crescut
- trigliceride crescute
- colesterol LDL crescut
- colesterol non-HDL crescut
- apolipoproteina-B crescută
- particule LDL mici și dense crescute
- scăderea colesterolului HDL
- scăderea apolipoproteinei-A1

45 Hemodinamica

- volumul sanguin crescut
- volum crescut al cursei
- presiune arterială crescută
- stres crescut al peretelui VS
- hipertensiune arterială pulmonară

46 Structura cardiacă

- remodelare concentrică VS
- Hipertrofie VS (excentrică și concentrică)
- mărirea atriului stâng
- hipertrofia VD

47 Funcția cardiacă

- Disfuncție diastolică VS
- Disfuncție sistolică VS
- Defecțiune RV

48 Inflamație

- proteina C reactivă crescută
- supraexprimarea factorului de necroză tumorală

49 Neuromoral

- rezistență la insulină și hiperinsulinemie
- insensibilitate la leptina și hiperleptinemie
- adiponectină redusă
- activarea sistemului nervos simpatic
- activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron
- supraexprimarea receptorului proliferator-activator de peroxizom
- niveluri reduse ale peptidei natriuretice atriale și cerebrale

50 Celular

- hipertrofie
- apoptoza
- fibroză

care este mai aterogen decât LDL-C-ul mare și mai puternic.^{42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53} Acizii grași circulanți crescuți sunt absorbiți de ficat, ceea ce duce la creșterea producției de particule bogate în trigliceride, în special lipoproteine cu densitate foarte scăzută. În cazul trigliceridelor ridicate, cea mai mare parte a LDL-C este produsă în formă mică, densă, care este mai ușor oxidată și mai aterogenă.

Deși asocierea obezității cu creșterea BCV a fost stabilită independent și în asociere cu factori de risc majori precum hipertensiunea arterială, sindromul metabolic/DT2 și dislipidemia aterogenă, mecanismele exacte care leagă obezitatea, în special obezitatea abdominală, cu rezistența la insulină și alți factori care influențează riscul BCV nu au fost pe deplin elucidate.¹¹ Hormonii și citokinele legați de grăsimi, denumiți *adipokine*, sunt secretați de adipocite și macrofage din țesutul adipos. Mai mulți factori de coagulare, inclusiv fibrinogenul, factorul von Willebrand și factorii VII și VIII, sunt crescuți în obezitate și rezistență la insulină.¹¹ Nivelurile inhibitorului activator de plasminogen de tip I cresc cu IMC și WC, ceea ce poate inhiba fibrinoliza endogenă.¹¹ Mecanismele implicate în creșterea TA includ vasoconstricția mediată de insulină, creșterea reabsorbției renale de sodiu mediată de insulină, stimularea legată de insulină a sistemului nervos simpatic, vasoconstricția crescută legată de acizi grași liberi crescuți și producția de componente ale sistemului renină-

angiotensină-aldosteron de către sistemul adipos.¹¹

Nivelurile de leptina cresc, de asemenea, în obezitate, iar nivelurile crescute cronice de leptina au fost legate de creșterea rozei aterosclerelor, restenoza în stent și inflamația.¹¹⁻¹⁵ Interleukina-6, factorul de necroză tumorală, adiponectina și proteina C reactivă (CRP) pot fi, de asemenea, crescute și implicate în roza aterosclei și evenimentele CHD.¹¹

ASOCIATIA OBEZITATII CU EVENIMENTE CVD

Având în vedere multiplele mecanisme patogene asociate cu obezitatea descrise mai sus, nu este o surpriză că obezitatea este legată de riscul crescut de majoritatea bolilor cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă (IC), fibrilație atrială (FA), precum și evenimente coronariene și coronariene.^{3,4,15} Mulți dintre acești factori sunt asociați cu inflamație, stări protrombotice și risc crescut de ateroscleroză.¹¹ Multe studii prospective mari, inclusiv Framingham Heart Study, Nurses Health Study și Manitoba Study, au documentat obezitatea ca un predictor independent al CVD.^{7,11,16,17} Relația potențială dintre categoriile de IMC și incidența infarctului miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) a fost evaluată retrospectiv într-o cohortă de peste 110.000 de pacienți cu angină instabilă și NSTEMI în care obezitatea a fost cel mai puternic factor de risc a fost asociat cu NSTEMI la vârste mai mici, înaintea abuzului de tutun. De fapt, în comparație cu persoanele cu greutate normală, incidența medie de vârstă a NSTEMI a fost de 3,5,6,8,9,4 și cu 12,0 ani mai devreme în supraponderalitate (IMC 25-29,9 kg/m²), obezitate clasa I (IMC 30-34,9 kg/m²), obezitate clasa II 5/m², clasa II (BMI 35-39,9 kg/m²), obezitate clasa a II-a obezitatea (BMI > 40 kg/m²), respectiv.¹⁸ Având în vedere prevalența crescută a obezității și a obezității mai severe, există îngrijorare pentru creșterile marcate ale apariției evenimentelor acute de BCV la indivizii mai tineri în următoarele decenii.

Mai multe rapoarte recente au demonstrat, de asemenea, că obezitatea severă de clasă III este un predictor semnificativ al infarctului miocardic (IM) prematur la vârste foarte fragede.¹⁹⁻²² Cu toate acestea, obezitatea, mai ales atunci când este doar de severitate ușoară până la moderată, poate avea un impact diferit în ceea ce privește dimensiunea infarctului și severitatea bolii coronariene (CAD). De fapt, date recente

au demonstrat că pacienții obezi cu IM au CAD mai puțin severă decât pacienții mai slabi cu IM. ²³ De asemenea, dimensiunea IM în NSTEMI a fost diferită de cea a IM cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI), pacienții obezi având o dimensiune mai mare a infarctului în NSTEMI, dar o dimensiune mai mică a infarctului în STEMI. ²⁴

IMPACTUL OBEZITATII ASUPRA PROGNOSTICULUI ÎN CHD: PARADOXUL OBEZITATII

Având în vedere efectele adverse binecunoscute ale excesului de greutate și obezității asupra factorilor majori de risc pentru BCV discutați mai sus, nu este surprinzător că aproape toate BCV, inclusiv CHD, sunt crescute în cazul unei greutatei mai mari. Cu toate acestea, multe studii asupra pacienților cu BCV stabilite, inclusiv hipertensiune arterială, IC, RA, precum și CHD, au demonstrat un prognostic surprinzător de bun la pacienții supraponderali și obezi, ceea ce a fost numit *paradoxul obezității*. ⁴ De fapt, în ciuda provocărilor la momentul revascularizării CV la pacienții obezi, acești pacienți au avut tendința de a avea un prognostic general mai bun după revascularizarea cu PCI și CABG și după MI, în comparație cu pacienții mai slabi, cu constatări similare observate la pacienții cu CHD stabilă. ¹¹²⁵

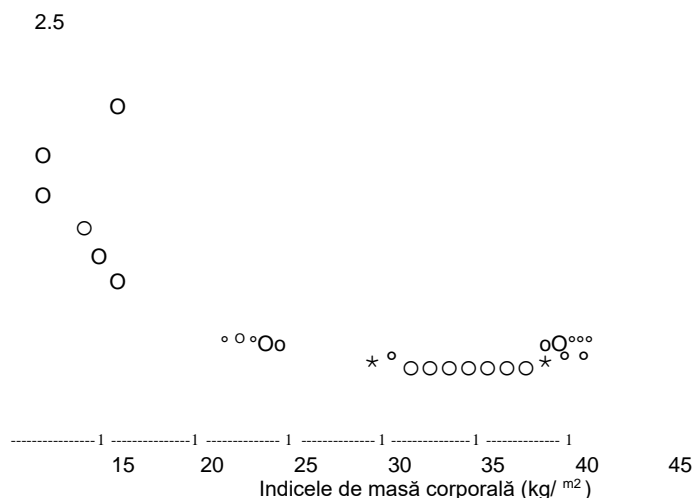
În urma revascularizării cu PCI

Datorită prevalenței mai mari a CAD, pacienții supraponderali și obezi vor suferi frecvent revascularizare coronariană. De fapt, registrele și bazele de date bazate pe populație au raportat că prevalența supraponderală și a obezității este de până la 70% în rândul pacienților supuși PCI sau CABG. ²⁶ Diverse sisteme de stratificare a riscului au descris obezitatea ca un factor de risc pentru rezultate clinice mai proaste după revascularizarea coronariană din cauza infecțiilor crescute ale plăgii, a șederii mai lungi la spital și a mortalității mai mari după procedură în rândul pacienților mai obezi, deși acest lucru se poate aplica mai mult CABG decât PCI, deoarece CABG poate fi amânată sau diminuată din cauza obezității. ¹¹²⁵ Cu toate acestea, au existat rezultate contradictorii în diferite studii care descriu asocierea dintre IMC și mortalitatea ulterioară a IM și BCV, precum și alte morbidități.

În ICP, stabilirea accesului femural poate fi mai dificilă la pacienții obezi, ca și realizarea hemostazei ulterior; aceasta poate fi mai puțin o problemă cu utilizarea mai recentă a abordării arterei radiale. ¹¹ **Recunoașterea** hematomului de coapsă și pelvin poate fi întârziată, la fel ca și celelalte constatări ale examenului fizic asociate cu pierderea acută de sânge la pacienții cu obezitate. Cu toate acestea, în ciuda potențialului de complicații de acces la pacienții obezi, mai multe studii au sugerat un efect protector asociat cu obezitatea în ceea ce privește sângerarea și complicațiile vasculare ale PCI, similar paradoxului observat cu alte rezultate. Mai multe studii au sugerat că pacienții subponderali și cu IMC normal au complicații de sângerare mai mari decât pacienții obezi. Deși cel mai mare risc de sângerare a apărut la pacienții cu cel mai mic IMC, a fost observată o relație bimodală cu, de asemenea, o rată mare de complicații la cei cu cel mai mare IMC (Fig. 19.2). ²⁷ Pacienții au fost mai susceptibili de a fi supuși accesului la artera radială pe măsură ce IMC a crescut, iar atât pacienții obezi, cât și cei neobezi au mai puține complicații vasculare cu această abordare. Accesul nonradial a fost cel mai puternic predictor independent al complicațiilor vasculare la pacienții obezi cu PCI. Sângerarea potențial mai mică la pacienții obezi ar fi putut fi legată de o vârstă mai tânără, o funcție renală mai bună și doze relative mai

mici de agenți antitrombotici care nu sunt dozați în funcție de greutatea corporală.

2.0
○
2
1.5
1.0
0.5



SMOCHIN. 19.2 Rata de risc pentru mortalitatea după intervenția coronariană percutanată (perioada mediană de urmărire, 2,1 ani) conform indicelui de masă corporală. (Reprodus cu permisiunea de la Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, et al. Asociația indicelui de masă corporală cu rezultatul după intervenția coronariană percutanată. Am J Cardiol. 2003;91:472-476.)

TABELUL 19.1 Vârsta medie a pacienților cărora li se efectuează PCI și CABG în diferite categorii de IMC

IMC (kg/ m ²)	PCI	VÂRSTA MEDIA (Y) CABG
15-19		
20-24		
25-29		
30-34		
35-39		
40-44		
45-49		
50-54		
55-59		
60-64		
65-69		
70-74		
75-79		
80-84		
85-89		
90-94		
95-99		

IMC, indicele de masă corporală; CABG, grefa de bypass coronarian; PCI, intervenție coronariană percutanată.

Reproducere cu permisiunea lui Sharma A, Vallakati A, Einstein AJ, et al. Relația indicelui de masă corporală cu mortalitatea totală, mortalitatea cardiovasculară și infarctul miocardic după revascularizarea coronariană: dovezi dintr-o meta- analiza. Mayo Clin Proc . 2014;89:1080-1100.

Recent am examinat 26 de studii ale pacienților supuși PCI, cu date despre vârstă (Tabelul 19.1) și evenimentele majore (mortalitatea totală, mortalitatea prin BCV și IM; Tabelul 19.2).²⁵ După o urmărire medie de aproximativ 1,7 ani, comparativ cu subiecții normali cu IMC, cea mai mare rată a mortalității, a mortalității prin BCV și a IM a apărut la pacienții subponderali după PCI, fiind crescută de 2,7, 2,8 și, respectiv, 1,9 ori. Pacienții cu exces de greutate (IMC 25-29,9 kg/m²) au avut cel mai scăzut risc, cu reduceri semnificative ale mortalității totale și ale mortalității prin BCV de 32%, respectiv 22%, cu o tendință de risc cu 6% mai mic de IM. Obezii ușori au avut o reducere semnificativă cu 36% a mortalității și o tendință de mortalitate BCV cu 6% mai mică, în timp ce cei cu IMC de 35 kg/m² sau mai mult au avut o tendință de mortalitate cu 19% mai mică, care nu a fost semnificativă statistic.

În urma revascularizării cu CABG

Efectele paradoxale ale obezității asupra rezultatelor după revascularizarea au fost observate și în literatura chirurgicală.^{11,25} Într-o analiză anterioară de potrivire a tendinței a 6068 de pacienți consecutivi supuși CABG primar de la un singur centru pe o perioadă de 12 ani, au fost derivate două modele de propensiune.

TABLE 19.2 Results Summary: Outcomes after Coronary Revascularization Procedures as per BMI

	LOW BMI	NORMAL BMI	OVERWEIGHT	OBESE	SEVERELY OBESE
Total mortality	2.59 (2.09-3.21)	1	0.72 (0.66-0.78)	0.73 (0.61-0.87)	0.78 (0.64-0.96)
PCI	2.65 (2.19-3.20)	1	0.68 (0.62-0.74)	0.64 (0.56-0.73)	0.81 (0.61-1.07)
CABG	2.66 (1.51-4.66)	1	0.83 (0.67-1.02)	0.92 (0.64-1.34)	0.76 (0.55-1.04)
Cardiac mortality	2.67 (1.63-4.39)	1	0.81 (0.68-0.95)	1.03 (0.69-1.55)	1.47 (0.74-2.89)
PCI	2.76 (1.67-4.56)	1	0.78 (0.66-0.93)	0.94 (0.62-1.44)	1.16 (0.66-2.03)
CABG	0.98 (0.06-16.97)	1	1.06 (0.52-2.13)	1.57 (0.49-5.1)	4.07 (1.4-11.85)
Myocardial infarction	1.79 (1.28-2.50)	1	0.92 (0.84-1.01)	0.99 (0.85-1.15)	0.93 (0.78-1.11)
PCI	1.85 (1.28-2.67)	1	0.94 (0.86-1.03)	1.04 (0.87-1.25)	0.96 (0.77-1.19)
CABG	1.47 (0.64-3.4)	1	0.85 (0.64-1.14)	0.84 (0.67-1.05)	0.89 (0.66-1.20)

BMI, Body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; PCI, percutaneous coronary intervention.

Reproduced with permission from Sharma A, Vallakati A, Einstein AJ, et al. Relationship of body mass index with total mortality, cardiovascular mortality, and myocardial infarction after coronary revascularization: evidence from a meta-analysis. Mayo Clin Proc 2014;89:1080-1100.

comparând toți pacienții mici cu pacienți de talie normală și toți pacienții obezi cu pacienți de talie normală, cu o analiză realizată atât pe suprafața corpului (BSA) cât și pe IMC.²⁸ În timpul urmăririi, curbele de supraviețuire au arătat că mortalitatea la pacienții foarte mici cu BSA mai mică de 1,7 m² a fost mai mare decât la pacienții de dimensiuni normale, în ciuda dependenței mai puține de insulină și a utilizării mai mari a tuturor grefelor arteriale la pacienții mai mici. Mortalitatea a fost, de asemenea, mai mare la pacienții ușor mici (BSA 1,7-1,85 m²) decât la pacienții de dimensiuni normale, precum și la pacienții foarte obezi (IMC > 36 kg/m²), dar o supraviețuire mai proastă nu a fost observată la cei cu IMC 32-36 kg/m². În plus, pacienții foarte mici au necesitat semnificativ mai multe transfuzii și reoperații pentru sângerare, transfuzie și edem pulmonar, toate acestea putând fi secundare unei hemodiluției mai mari la pompă la pacienții mai mici. Deși nu este semnificativă statistic, mortalitatea operativă a fost aproape dublă la cei cu BSA mai mică de 1,85 m². În timp ce mortalitatea operatorie nu a fost mai slabă la pacienții foarte obezi, riscul de complicații postoperatorii a fost semnificativ mai mare (39% vs. 26%; $p < 0,001$), iar pacienții foarte obezi au avut o rată statistic mai mare de infecții ale plăgii sternale, edem pulmonar, pneumonie, reoperații noncardiace, insuficiență renală acută, pacienți cu spitalizare postoperatorie normale, AI² și cu spitalizare normală cu AI 2 normale. supus CABG. Complicațiile plăgii sternale au apărut, de asemenea, mai frecvent la pacienții cu obezitate moderată. Infecția și complicațiile plăgii pot fi secundare creșterii incidenței T2DM care apare cu IMC mai mare, precum și scăderii perfuziei țesutului adipos.

Într-o analiză retrospectivă a 9862 de pacienți care au avut CABG la o singură instituție pe o perioadă de 10 ani, obezitatea nu a fost asociată cu creșterea mortalității, IM, aritmii, accident vascular cerebral sau infecție.²⁹ Cu toate acestea, pacienții cu obezitate morbidă (IMC > 40 kg/m²) cu CABG au avut mai multe proceduri de reexplorare. În plus, s-a observat că pacienții obezi cu DZ2 prezintă mai multe disritmii atriale și ventriculare, tahicardie ventriculară crescută, insuficiență renală, insuficiență respiratorie și infecții ale plăgii piciorului în comparație cu pacienții cu IMC normal cu DZ2.

Similar cu analiza noastră recentă a pacienților post-PCI, am analizat, de asemenea, 12 studii CABG la peste 60.000 de pacienți.²⁵ Cea mai slabă supraviețuire a fost observată la pacienții subponderali, cu o mortalitate de 2,7 ori mai mare decât la pacienții cu IMC normal. Pacienții supraponderali, obezi și chiar obezi sever au avut tendințe de mortalitate totală și IM mai scăzute în comparație cu pacienții cu IMC normal, dar au existat tendințe ușoare de mortalitate CV mai mare la pacienții

supraponderali și obezi și o mortalitate CV de peste patru ori mai mare la cei cu obezitate severă post-CABG (vezi Tabelul 19.1).²⁵

CHD generală

În 2006, Romero-Corral și asociații³⁰ au raportat o meta-analiză a 40 de studii de cohortă pe peste 250.000 de pacienți cu CHD grupați în funcție de IMC. Pacienții cu IMC scăzut au avut cea mai mare mortalitate pe parcursul unei urmăriri de aproape 4 ani, în timp ce cei obezi au avut cel mai scăzut risc de mortalitate. Pacienții supraponderali au avut cel mai scăzut risc la analiza ajustată, în timp ce pacienții obezi și chiar obezi sever nu au avut un risc crescut de mortalitate. Atât pacienții subponderali, cât și cei cu obezitate severă (IMC > 35 kg/m²) au avut o mortalitate CV crescută, dar chiar și cei cu obezitate severă nu au avut o mortalitate totală mai mare în această meta-analiză uriașă.

Mai recent, într-o meta-analiză a 89 de studii pe peste 1,3 milioane de pacienți cu CHD, de departe cel mai mare dintre astfel de studii, Wang și colegii³¹ a confirmat observațiile generale ale meta-analizelor anterioare, dar a oferit și câteva perspective foarte unice care implică o urmărire mai lungă. Interesant este că paradoxul obezitității a fost evident în timpul urmăririi timpurii, ceea ce înseamnă o supraviețuire mai bună în rândul persoanelor supraponderale și obeze, care a fost prezentă chiar și la pacienții cu obezitate severă. Cu toate acestea, supraviețuirea mai bună în obezitate pare să dispară după 5 ani, iar cei cu obezitate de clasă II și III (IMC > 35 kg/m² și respectiv 40 kg/m²) au avut o mortalitate mai mare în timpul urmăririi pe termen lung. Această mortalitate mai mare cu obezitate severă susține datele de la Flegal și colab.³² referitor la o populație non-CHD în prevenție primară, care a arătat cea mai bună supraviețuire la pacienții supraponderali, o tendință către o supraviețuire mai bună în obezitatea ușoară, clasa I, dar mortalitate semnificativ mai mare la cei cu grade mai severe de obezitate.

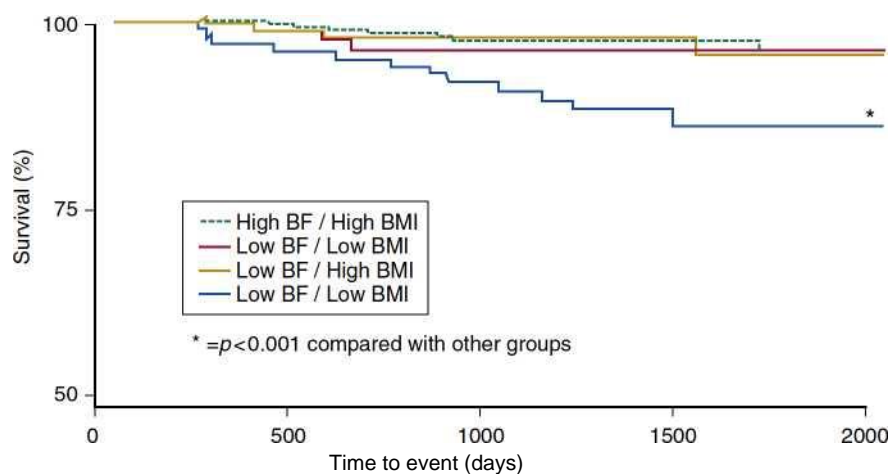
Pe de o parte, unele studii au demonstrat recent un risc crescut pentru pacienții cu CHD cu „obezitate cu greutate normală” sau „obezitate centrală cu greutate normală”, în care procentul de grăsime corporală (BF) sau, respectiv, WC, este crescut, deși IMC poate fi în intervalul normal.³³⁻³⁵ Pe de altă parte, am demonstrat un paradox al obezitității chiar și cu WC crescut atunci când este combinat cu niveluri scăzute de fitness cardiorespirator (discutat mai jos), în timp ce a existat o supraviețuire excelentă în toate grupurile cu fitness cardiorespirator păstrat.³⁶

PROVOCĂRI CU IMC CA MĂSURĂ A ADIPOSITĂȚII

IMC reprezintă greutatea totală și este compus din greutatea

IV

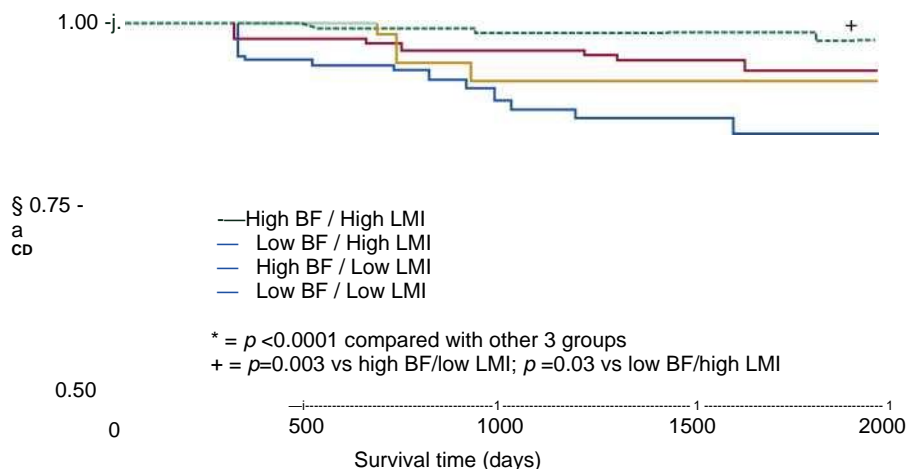
musculară, scheletică și BF, ceea ce poate fi parțial motivul relației uneori paradoxale dintre IMC și prognosticul în CHD. ^{3,4}
În mod clar, poate exista o discrepanță



No. at risk:

High %BF High BMI	311	262	186	107	10
High %BF Low BMI	125	116	88	51	6
Low %BF High BMI	26	23	17	10	2
Low %BF Low BMI	119	110	81	46	12

FIG. 19.3 Kaplan-Meier survival curves of 581 patients referred for cardiac rehabilitation by high and low body mass index (BMI) and body fat (BF) followed for 3 years for all-cause mortality. The outcome for the lean patients, i.e., the subgroup with both low BMI and BF was significantly worse than that for the other subpopulations. (Reproduced with permission from Lavie CJ, De Schutter A, Patel D, et al. Body composition and coronary heart disease mortality: an obesity or a lean paradox? Mayo Clin Proc. 2011;86:857-864.)



No. at risk:

High %BF High LMI	276	234	167	96	7
Low %BF High LMI	179	165	128	71	11
High %BF Low LMI	53	44	33	21	5
Low %BF Low LMI	62	58	40	25	7

FIG. 19.4 Three-year survival based on body composition: low and high body fat (BF) and low and high lean mass index (LMI). Mortality was highest in the low BF/low LMI group (15%, or 9 of 62), followed by the high BF/low LMI group (5.7%, or 3 of 53), low BF/high LMI group (4.5%, or 8 of 179), and high BF/high LMI group (2.2%, or 6 of 270). BF, Body fat; LMI, lean mass index. (Reproduced with permission from Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, et al. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox." J Am Coll Cardiol. 2012;60:1374-1380.)

între cel observat cu IMC și alte evaluări ale adipozității corporale, inclusiv BF WC și altele. Cu toate acestea, am demonstrat un paradox al obezitității în mai multe studii folosind procentul BF³⁷⁻⁴⁰ și chiar cu WC sau obezitate centrală, cel puțin în cohortele cu obezitate centrală și fitness cardiorespirator scăzut.³⁶

Unele studii, inclusiv al nostru, au ridicat posibilitatea ca asocierea unei adipozității mai puțin severe cu rezultate clinice mai proaste în CHD să reprezinte un „paradox slab” mai mult decât un paradox al supraponderalității sau al obezitității.^{38, 41, 42} Am demonstrat acest paradox în cohortele CHD atât cu IMC scăzut, cât și cu BF scăzut, unde ambele sunt predictorii independenți de mortalitate mai mare³⁷⁻³⁹ Cu toate acestea, într-un studiu pe 581 de pacienți cu CHD urmărit în medie timp de peste 3 ani, am demonstrat că numai cei cu IMC scăzut ($< 25 \text{ kg/m}^2$) și BF scăzut ($< 25\%$ la bărbați și $< 35\%$ la femei) au avut o mortalitate

mai mare (Fig. 19.3).³⁸ În plus, am demonstrat la 570 de pacienți cu CHD că atât BF scăzut, cât și masa slabă (sau masă fără grăsime) au fost asociate cu o supraviețuire mai proastă (Fig. 19.4),⁴⁰ întrucât cea mai bună supraviețuire a fost observată la pacienții cu CHD atât cu masă slabă mare, cât și cu BF mare, iar acei pacienți cu CHD cu unul dintre aceștia doi au avut o supraviețuire intermediară pe parcursul unei perioade de urmărire de 3 ani. Multe studii sugerează că acesta reprezintă mai mult un paradox al excesului de greutate decât un adevărat paradox al obezitității,^{38, 41, 42} ca în general supraponderala

grupurile după IMC sau clasificarea BF au adesea cea mai bună

MOTIVE PENTRU UN PARADOX AL OBEZITĂȚII ÎN

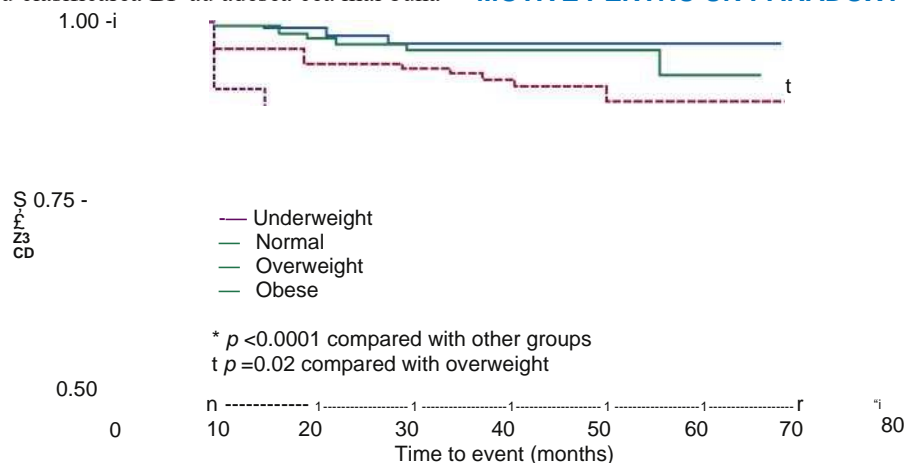


FIG. 19.5 Kapla n-Meier survival curves of 581 subjects by age and gender-adjusted body fat (BF) category. The underweight and normal BF categories had significantly worse prognosis than the overweight and obese categories. After adjustment for confounders, higher BF category was associated with lower mortality. (Reproduced with permission from De Schutter A, Lavie CJ, Patel DA, et al. Relation of body fat categories by Gallagher classification and by continuous variables to mortality in patients with coronary heart disease. Am J Cardiol. 2013;111:657-660.)

supraviețuire (Fig. 19.5).⁴³

Impactul fitness cardiorespirator asupra paradoxului obezității în CHD

Numeroase studii au demonstrat importanța aptitudinii pentru a prezice CV și supraviețuirea pentru toate cauzele, inclusiv în cohortele cu CHD.³⁻⁴ De fapt, nivelurile de fitness pot fi unul dintre cei mai puternici predictorii de prognostic la pacienții cu CHD. În plus, fitnessul cardiorespirator este un predictor important al prognosticului la pacienții cu obezitate și modifică semnificativ relația dintre adipozitate și prognosticul ulterior.^{3-4, 36-44}

Cu siguranță, nivelurile de fitness sunt de obicei mai scăzute la subiecții supraponderali și obezi, comparativ cu pacienții slabi.⁴⁵ Într-o analiză recentă a 5328 de bărbați nefumători trimiși pentru teste de stres la efort (vârsta medie 52 de ani), a fost observată o relație inversă între IMC și capacitatea cardiorespiratorie estimată.⁴⁶ În comparație cu 1370 de subiecți cu IMC normal care au avut niveluri de echivalent metabolic (MET) de $12,7 \pm 3,0$ MET, cei 2333 de subiecți supraponderali și 1625 obezi au avut niveluri mai scăzute de fitness ($11,2 \pm 2,5$ și $9,7 \pm 2,3$ MET), indicând fitness-ul respectiv cu o creștere progresivă a IMC estimată. Cu toate acestea, fitness-ul cardiorespirator al mașinii legat de vârstă și sex a prezis supraviețuirea la fel de bine în grupurile cu IMC.

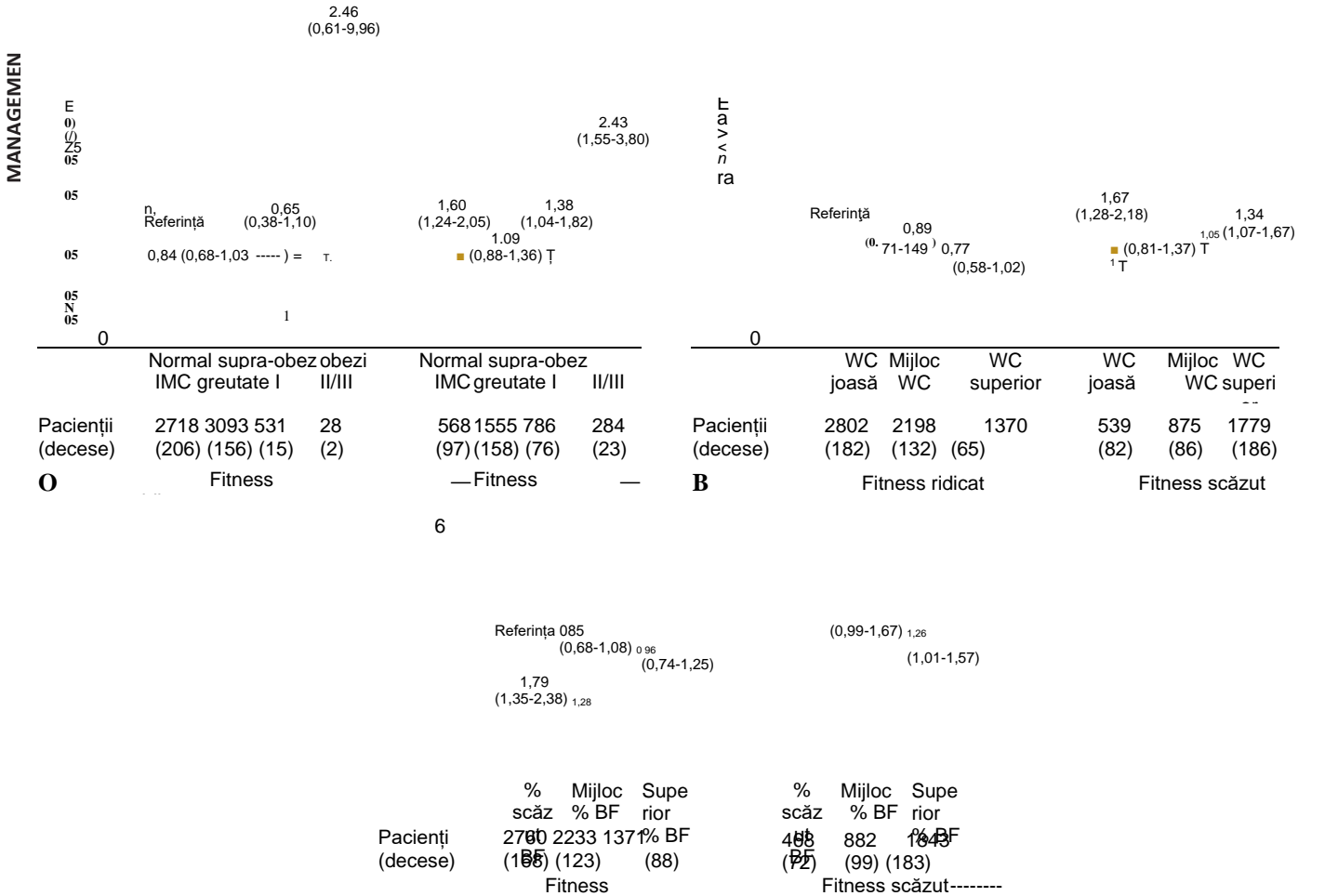
Într-un studiu pe 9563 de pacienți cu CHD urmărit timp de aproape 14 ani pentru BCV și mortalitate de orice cauză, doar cei din cel mai scăzut terțil al nivelurilor de fitness cardiorespiratorie legate de vârstă și sex, evaluați pe banda de alergare, au demonstrat un paradox al obezității, care a fost prezent de toți parametrii adipozității, inclusiv BMI, 196 % (fig. 196).³⁶ Cu toate acestea, pacienții cu CHD care nu se aflau în terțul inferior al aptitudinii cardiorespiratorii au avut un prognostic general bun și nu a fost observat niciun paradox al obezității. Cu alte cuvinte, pacienții care nu erau în formă scăzută au avut un prognostic favorabil, indiferent de nivelul lor de IMC, WC și procentul de BF. Această relație dintre fitnessul cardiorespirator, starea de obezitate în funcție de IMC și supraviețuire a fost, de asemenea, observată într-un studiu recent pe 18.000 de veterani evaluați prin testarea maximă pe banda de alergare.⁴⁷ Toate aceste date susțin faptul că fitness-ul modifică semnificativ relația dintre adipozitate și prognosticul ulterior la pacienții cu CHD.

CHD

Există mai multe explicații potențiale pentru acest paradox derutant al obezității la pacienții cu BCV, care sunt rezumate în [Caseta 19.2](#). Inițial, când acest paradox a fost recunoscut, s-a crezut că trebuie să se datoreze unor factori de confuzie nerecunoscuți, pe lângă cei evidenti, cum ar fi vârsta mai mică, fumatul mai puțin și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) mai puțin la pacienții mai grei. În majoritatea studiilor, vârsta pacienților mai grei este cu doar 2-4 ani mai mică, iar acest lucru poate fi ușor ajustat în analizele multivariate. De asemenea, multe studii ajustează pentru fumători, evaluează doar nefumătorii, elimină decesele în primii câțiva ani de urmărire sau chiar ajustează pentru BPOC.^{38, 40} Pacienții obezi se pot prezenta mai devreme într-un stadiu mai puțin avansat al bolii, cu simptome mai prevalente din motive noncardiace, inclusiv mai multă deconșionare, mai multă dispnee din cauza problemelor pulmonare restrictive și edem din cauza unei insuficiențe venoase mai reduse, precum și cu o expresie mai scăzută a peptidelor natriuretice, care pot fi deosebit de importante în hipertensiunea arterială și afecțiunile IC care coexistă frecvent cu CHD.^{3, 4, 15} Pacienții obezi au, de asemenea, niveluri mai scăzute de activitate a reninei plasmatice la orice TA și, cu niveluri mai mari de TA, pot suporta de obicei doze mai mari de multe dintre medicamentele cardio-protectoare. Niciunul dintre studii, totuși, nu este capabil să compenseze în mod adecvat pierderea în greutate neintenționată înainte de intrarea în studiu, o afecțiune care ar fi de așteptat să implice un prognostic prost. În plus, niciunul dintre studii nu se poate ajusta pentru riscul genetic care ar putea fi mai relevant la persoanele cu greutate mică. De exemplu, pacientul care a câștigat în greutate semnificativ după adolescență, ceea ce a dus la dislipidemie mai mare, anomalii ale glucozei și inflamație, este posibil să nu fi dezvoltat BCV, inclusiv CHD, în primul rând fără creșterea semnificativă în greutate. Cu toate acestea, persoana care dezvoltă BCV la o greutate mai mică poate face acest lucru din cauza predispoziției genetice. Deși persoana mai slabă poate avea o severitate similară a bolii coronariene și factori de risc mai mici, inclusiv TA mai scăzută și hipertensiune arterială mai mică, niveluri mai bune de lipide, glicemie mai scăzută și prevalența DZ2, împreună cu CRP mai scăzută, prognosticul lor poate fi mai rău, posibil din cauza predispoziției genetice. În cele din urmă, pacienții obezi pot avea o rezervă metabolică mai mare pentru a lupta împotriva bolilor cronice și, deși pacienții obezi

au BF mai mare, ei au adesea o forță musculară mai mare decât persoanele mai slabe (discutat mai jos). [3,4,15](#)

IV



SMOCHIN. 19.6 Un total de 9563 de subiecți stratificați după (A) indicele de masă corporală (IMC), (B) circumferința taliei (WC) și (C) terțile de grăsime corporală (BF) și urmărit timp de 13 ani pentru mortalitatea de toate cauzele. IMC normal, WC scăzut și BF scăzut în grupul de fitness au fost utilizate ca grupuri de referință. Boxplot reprezintă raportul de risc și intervalul de încredere de 95% după ajustarea pentru vârstă, anul de examinare de bază, activitate fizică, fumat, hiperlipidemie, diabet și antecedente familiale de boli cardiovasculare. (Reprodus cu permisiunea de la McAuley PA, Artero EG, SuiX și colab. Paradoxul obezității, fitnessul cardiorespirator și boala coronariană. Mayo Clin Proc. 2012;87:443-451.)

IMPACTUL Scăderii în Greutate ASUPRA CHD

În ciuda dovezilor care indică un paradox al obezității la pacienții cu CHD, există încă beneficii potențiale ale pierderii intenționate în greutate, mai ales atunci când aceasta are loc în contextul creșterii activității fizice, antrenamentului fizic și reabilitării cardiace. ^{3 - 4 - 48-51} Într-o meta-analiză recentă a lui Pack și colegii ⁵⁴ din 12 studii nerandomizate în 14 cohorte ($n > 35.000$), pierderea totală în greutate a fost de fapt asociată cu o creștere semnificativă de 30% a evenimentelor majore de BCV. Pe de o parte, pierderea în greutate observațională (care este mai puțin

probabil să fie intenționată) a părut a fi deosebit de dăunătoare, fiind asociată cu o creștere marcată de 62% a evenimentelor majore de BCV. Pe de altă parte, presupusa pierdere intenționată în greutate, în special atunci când este combinată cu o activitate fizică crescută și antrenament fizic, a fost asociată cu o reducere semnificativă de 33% a evenimentelor majore de BCV. Deși sunt în mod clar necesare mai multe studii despre pierderea intenționată în greutate în CHD, pierderea intenționată în greutate în combinație cu exerciții fizice crescute și reabilitare cardiacă formală pare în prezent benefică. Unul dintre dezavantajele potențiale ale pierderii în greutate, în special fără

CASETA 19.2 Motive potențiale ale paradoxului obezității în CHD

1. Rezervă metabolică mai mare, inclusiv:
 - creșterea masei musculare și a forței musculare
 - mai puțin cahectic
2. Prezentare clinică anterioară, inclusiv:
 - prezentare clinică acută precoce datorită comorbidităților, inclusiv boli pulmonare restrictive, edem periferic etc.
 - vârsta mai mică de prezentare pentru îngrijiri medicale în general
 - screening medical crescut din cauza obezității
 - utilizarea mai mare a medicamentelor cardiace și doze mai mari datorită screening-ului medical
 - utilizarea mai mare a medicamentelor cardiace din cauza ratelor mai mari de hipertensiune arterială și hiperlipidemie
 - ale peptidelor natriuretice atriale
 - mai puțină predispoziție genetică la CHD avansat

exerciții fizice intense, este că BF este redusă, dar de obicei, masa slabă și masa musculară scad, iar această

combinație poate fi asociată cu un prognostic prost.⁵³⁻⁵⁴ Deoarece masa musculară, masa slabă și forța musculară sunt toate importante și sunt asociate cu beneficii asupra factorilor de risc și supraviețuire pentru BCV și CHD, antrenamentul de rezistență în combinație cu exerciții aerobice pentru a crește fitnessul cardiorespirator pare a fi deosebit de benefic, deoarece combină îmbunătățirea fitnessului cardiorespirator cu păstrarea masei slabe, a masei musculare și a forței musculare.⁵²⁻⁵⁷ Programele de rehabilitare cardiacă sunt setările ideale pentru a îmbunătăți fitnessul cardiorespirator și forța musculară cu - antrenament de exerciții supravegheate în urma evenimentelor majore de CHD, care pot fi deosebit de potrivite pentru pacienții obezi cu CHD.^{50, 51, 58, 59}

PREVENIREA OBEZITĂȚII ȘI A CREȘTERII ÎN GREUTATE

În ultimii ani, originile epidemiei de obezitate și creșterea progresivă în greutate de-a lungul vieții au fost în dispute considerabile.^{4,60,61} Cu toate acestea, indiferent de această dezbateră, este în general acceptat că creșterile în greutate corporală și nivelurile generale de adipozitate sunt rezultatul echilibrului energetic pozitiv cronic (adică, cheltuiala energetică < aportul de energie).^{62, 63} Multe studii au sugerat că aportul de energie sau de alimente, și în special aportul de zahăr, este în mare parte, dacă nu complet, responsabil pentru epidemia de obezitate, dând vina pe mare parte din epidemia de obezitate din lumea occidentală pe alegerile alimentare necorespunzătoare, pe alimentele fast-food și pe aportul excesiv de carbohidrați și zahăr, în special băuturile dulci.⁶⁴⁻⁶⁸ Unul dintre argumentele care susțin această teorie este că timpul petrecut în timpul liber, activitatea fizică a rămas practic neschimbată în ultimele decenii, susținând concluzia că obezitatea se datorează exclusiv aportului excesiv de energie sau calorii.⁶² Cu toate acestea, această activitate fizică în timpul liber reprezintă o porțiune relativ mică din timpul total pe săptămână, care este mult mai afectată de activitatea profesională sau de cheltuielile energetice pentru managementul gospodăriei.⁴

Cu toate acestea, am demonstrat scăderi foarte marcate ale activității fizice profesionale⁶² și cheltuielile energetice pentru managementul gospodăriei,⁶³ și scăderi dramatice ale cheltuielilor calorice la mame, cu atât mai mult la cele cu copii sub 5 ani.⁶⁹ De fapt, femeia obișnuită are o cheltuială energetică de gestionare a gospodăriei care este cu peste 1800 de calorii pe săptămână mai mică decât cea de acum 5 decenii,⁶³ iar cel al mamei medii este de 1500 de calorii pe săptămână cu mai puțin de 5 decenii înainte.⁶⁹ Acest lucru sugerează că femeile din ziua de azi ar trebui să meargă sau să alerge încă 15-18 mile pe săptămână pentru a compensa scăderea cheltuielilor cu energie în altă parte. Prin urmare, nu numai că scăderea consumului de energie duce la creșterea progresivă în greutate, dar, din moment ce activitatea fizică contribuie cel mai mare la fitness cardiorespirator, această scădere a activității fizice are un impact atât asupra obezității, cât și asupra forme generale, precum și asupra greutății următoarei generații.⁶⁹⁻⁷²

Pentru a compensa scăderea activității fizice, sunt necesare reduceri ale aportului caloric din toate sursele, dar mai ales din carbohidrați și zahăr, pentru pacienții cu activitate fizică scăzută, glucoză și/sau trigliceride ridicate și cei cu sindrom metabolic și DZ2. Cu toate acestea, creșterea activității fizice și antrenamentul fizic sunt necesare în special pentru a trata obezitatea și a preveni recăpătarea în greutate după programele de slăbire.^{48,49,57}

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL OBEZITĂȚII

O revizuire detaliată a abordărilor farmacologice aprobate în prezent ale obezității depășește scopul acestui capitol, mai ales că niciunul dintre agenții actuali nu a stabilit eficacitatea și siguranța la pacienții cu CHD.⁷³ În afară de Orlistat, care este acum disponibil fără prescripție medicală, funcționează ca un inhibitor de lipază pentru a preveni absorbția grăsimilor și nu este bine tolerat din punct de vedere gastrointestinal, toți ceilalți agenți au îngrijorări cu privire la siguranța cardiacă, inclusiv promovarea bolii valvulare sau creșterea TA și/sau ritmul cardiac.^{73, 74} Agenții disponibili sunt listați în **Tabelul 19.3**. Deși niciunul dintre acești agenți nu este aprobat în mod special pentru pacienții cu CHD, trebuie luate în considerare avantajele și dezavantajele diferitelor medicamente față de obezitatea severă, în special la pacienții care nu sunt candidați buni pentru chirurgia bariatrică.

CHIRURGIE BARIATRICĂ

Deși o revizuire detaliată a chirurgiei bariatrice depășește scopul acestui capitol, în ultimele decenii s-au făcut progrese considerabile în acest domeniu.⁷³ De fapt, chiar și grupul Conferinței de dezvoltare a consensului Institutului Național de Sănătate din 1991 privind chirurgia bariatrică a recomandat ca pentru pacienții cu un IMC de 40 kg/m² sau mai mare sau pentru cei cu un IMC de 35 kg/m² sau mai mare care au avut afecțiuni comorbide asociate cu risc ridicat (cum ar fi boala cardiopulmonară sau T2DM), această terapie să fie o considerație rezonabilă.⁷⁵ SUA. Food and Drug Administration (FDA) a aprobat, de asemenea, indicația pentru benzi gastrice reglabile laparoscopice pentru un IMC de 30 kg/m² sau mai mare cu o comorbiditate.⁷³

Cele mai frecvente trei proceduri chirurgicale bariatrice efectuate sunt bandajul gastric reglabil laparoscopic, - gastrectomia cu mânecă aroscopică în poală și bypassul gastric Roux-en-Y cu pierdere în greutate de 20-25%, 25-30% și 30% la 5 ani cu

TABLE 19.3 Approved Obesity Medications

DRUG	MECHANISM	PROS	CONS
Orlistat	Lipase inhibitor. Blocks intestinal fat absorption.	Cardiac safety	Gastrointestinal side effects, weight loss relatively small, rare liver toxicity
Lorcaserin	Selective serotonin receptor agonist. Promotes satiety.	Relatively safe	Concern for valve disease, cannot take with many antidepressants
Phentermine & Topiramate	Stimulant. Reduces appetite.	Good weight loss	Teratogenic, potential to increase heart rate and blood pressure, suicidal thoughts
Bupropion & Naltrexone	Acts on hypothalamus to reduce hunger.	Good weight loss	Suicidal thoughts, concern about heart and CV system
Liraglutide	Glucagon-like peptide-1 agonist. Reduces appetite, increases satiety, and controls blood sugars.	Good weight loss and treats T2DM, clinical event reduction at lower dose in T2DM	Nausea and other gastrointestinal effects; pancreatitis, possible thyroid tumors, increases heart rate

CV, Cardiovascular; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

MANAGEMENT respectiv aceste proceduri.⁷³ Au fost raportate îmbunătățiri semnificative ale comorbidităților multiple legate de obezitate, inclusiv T2DM, hipertensiune arterială, dislipidemie, apnee obstructivă în somn și calitatea vieții, precum și evenimente cardiovasculare pe termen lung, în special în cohortele cu DZ2.⁷³¹⁷⁶⁻⁷⁸ Dintre comorbiditățile îmbunătățite, prevenirea și tratamentul T2DM a câștigat cea mai mare atenție,⁷⁹ dar o meta-analiză a sugerat și reduceri ale mortalității cu 30% până la 45%.⁷³¹⁸⁰ Deși nu au fost efectuate studii ample la pacienții cu BCV, inclusiv CHD, studii mici au sugerat eficacitatea și siguranța la acești pacienți.^{55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 73}

CONCLUZIE

20. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO: Impactul obezității asupra rezultatelor în infarctul miocardic: combaterea „paradoxului obezității”, *J Am Coll Cardiol* 58:2651-2653, 2011.
21. Payvar S, Kim S, Rao SV și colab.: Rezultatele în spital ale intervențiilor coronariene percutanate la pacienții extrem de obezi și cu greutate normală: constatări din NCDR (Registrul național de date cardiovasculare), *J Am Coll Cardiol* 62:692-696, 2013.
22. Buschur ME, Smith D, Share D și colab.: Epidemia în creștere a obezității morbide la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate: informații de la Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium, *J Am Coll Cardiol* 62:685-691, 2013.
23. Cepeda-Valery B, Chaudhry K, Slipczuk L, și colab.: Asocierea între obezitate și severitatea bolii arterei coronare la momentul infarctului miocardic acut: o altă piesă a puzzle-ului în „paradoxul obezității”, *Int J Card* 176:247-249, 2014.
24. Cepeda-Valery B, Chaudhry K, Slipczuk L, și colab.: Asocierea între obezitate și dimensiunea infarctului: perspectivă asupra paradoxului obezității, *Int J Card* 167:604-606, 2013.
25. Sharma A, Vallakati A, Einstein AJ și colab.: Relația indicelui de masă corporală cu mortalitatea totală, mortalitatea cardiovasculară și infarctul miocardic după revascularizare coronariană: dovezi dintr-o meta-analiză, *Mayo Clin Proc* 89:1080-1100, 2014.
26. Minutello RM, Chou ET, Hong MK și colab.: Impactul indicelui de masă corporală asupra rezultatelor în spital după intervenția coronariană percutanată (raport de la New York State Angioplasty Registry), *Am J Cardiol* 93:1229-1232, 2004.
27. Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, și colab.: Asocierea indicelui de masă corporală cu rezultatul după intervenția coronariană cutanată, *Am J Cardiol* 91:472-476, 2003.
28. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA și colab.: Efectele obezității și dimensiunii corporale mici asupra rezultatelor operative și pe termen lung ale intervenției chirurgicale de bypass coronarian: o analiză adaptată la propensiune, *Ann Thorac Surg* 79:1976-1986, 2005.
29. Pan W, Hindler K, Lee V și colab.: Obezitatea la pacienții diabetici supuși unei intervenții chirurgicale de bypass de arteră coronariană este asociată cu o morbiditate postoperatorie crescută, *Anesthesiology* 104:441-447, 2006.
30. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK și colab.: Asocierea greutatei corporale cu mortalitatea totală și cu evenimente cardiovasculare în boala coronariană: o revizuire sistematică a studiilor de cohortă, *Lancet* 368:666-678, 2006.
31. Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ și colab.: Asocierea indicelui de masă corporală cu mortalitatea și -evenimentele cardiovasculare pentru pacienții cu boală coronariană: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Heart* 101:1631-1638, 2015.
32. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BL: Asocierea mortalității de toate cauzele cu supraponderalitatea și obezitatea folosind categorii standard de indice de masă corporală: o revizuire sistematică și meta-analiză, *JAMA* 309:71-82, 2013.
33. Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, și colab.: Obezitatea centrală și supraviețuirea la subiecții cu boală coronariană: o revizuire sistematică a literaturii și o analiză colaborativă cu date individuale ale subiecților, *J Am Coll Cardiol* 57:1877-1886, 2011.
34. Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, et al.: Combinarea indicelui de masă corporală cu măsurile obezității centrale în evaluarea mortalității la subiecții cu boală coronariană: rolul „obezității centrale cu greutate normală”, *J Am Coll Cardiol* 61:553-560, 2013.
35. Goel K, Lopez-Jimenez F, De Schutter A, et al.: Paradoxul obezității în diferite populații: dovezi și controverse, *Future Cardiol* 10:81-91, 2014.
36. McAuley PA, Artero EG, Sui X și colab.: Paradoxul obezității, fitnessul cardiorespirator și boala coronariană, *Mayo Clin Proc* 87:443-451, 2012.
37. De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV: Impactul obezității asupra factorilor de risc și prevalența și prognosticul bolii coronariene: paradoxul obezității, *Prog Cardiovasc Dis* 56:401-408, 2014.
38. Lavie CJ, De Schutter A, Patel D și colab.: Compoziția corporală și mortalitatea bolii coronariene: o obezitate sau un paradox slab? *Mayo Clin Proc* 86:857-864, 2011.
39. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM și colab.: Paradoxul obezității, pierderea în greutate și boala coronariană, *Am J Med* 122:1106-1114, 2009.
40. Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, și colab.: Compoziția corporală și supraviețuirea în boala coronariană stabilă: impactul indicelui de masă slabă și al grăsimii corporale în „paradoxul obezității”, *J Am Coll Cardiol* 60:1374-1380, 2012.
41. Azimi A, Charlot MG, Torp-Pedersen C și colab.: Excesul de greutate moderată este benefic și

Obezitatea are un impact negativ asupra majorității factorilor de risc pentru BCV și CC și poate fi un factor de risc independent. În mod clar, pacienții obezi dezvoltă BCV într-un ritm accelerat, iar acesta este cu siguranță cazul pentru CHD. Deși pacienții obezi pot avea rate crescute ale unor complicații la începutul procedurilor de revascularizare (în special în cazul obezității mai severe după CABG), riscurile altor complicații (cum ar fi sângerarea) sunt mai mici. În ansamblu, prognosticul pe termen scurt și mediu în ceea ce privește obezitatea este destul de favorabil și chiar mai bun decât la pacienții subponderali și chiar cu greutate normală supuși revascularizării. Cu toate acestea, pacienții obezi pe termen lung, în special cu grade moderate și severe de obezitate (IMC > 35 kg/m²), tind să aibă un prognostic mai puțin favorabil. Pierderea în greutate este în mod clar necesară în cazul obezității mai severe și chiar și la pacienții supraponderali și ușoare obezi pare a fi avantajoasă atunci când este realizată în contextul unei aptitudini cardiorespiratorii crescute care rezultă din activitatea fizică, antrenamentul fizic și, în special, reabilitarea cardiacă.

Referințe

- 56 Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM: Prevalența obezității la copii și adulți în Statele Unite, 2011-2012, *JAMA* 311:806-814, 2014.
- 57 Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP: Privire de ansamblu asupra epidemiologiei și contribuția obezității la bolile cardiovasculare, *Prog Cardiovasc Dis* 56:369-381, 2014.
- 58 Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obezitatea și prevalența bolilor cardiovasculare și a progresului : paradoxul obezității actualizat. *Prog Cardiovasc Dis*. doi: 10.1016/j.pcad.2016.01.008 [Epub înainte de tipărire].
- 59 Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al.: Obezitate și boli cardiovasculare: implicații privind fitnessul, grăsimea și severitatea în paradoxul obezității, *J Am Coll Cardiol* 63:1345-1354, 2014.
- 60 Stewart ST, Cutler DM: Contribuția schimbării comportamentului și a sănătății publice la îmbunătățirea sănătății populației din SUA, *Seria de documente de lucru NBER*, octombrie 2014. Document de lucru 20631. <http://www.nber.org/papers/w20631>.
- 61 Stewart ST, Cutler DM: Cum schimbările comportamentale au afectat sănătatea populației din SUA din 1960, *Seria de documente de lucru NBER*, martie 2016. Document de lucru 20631. <http://www.nber.org/aging/health/2015no1/w20631>.
- 62 Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, și colab.: Excesul de greutate și obezitatea ca factori determinanți ai riscului cardiovascular: experiența Framingham, *Arch Intern Med* 162:1867-1872, 2002.
- 63 Gelber RP, Gaziano JM, Manson JE, et al.: Un studiu prospectiv al indicelui de masă corporală și riscul de a dezvolta hipertensiune la bărbați, *Am J Hypertens* 20:370-377, 2007.
- 64 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al.: Diabetes trends in the US: 1990-1998, *Diabetes Care* 23:1278-1283, 2000.
- 65 Lavie CJ, Milani RV, O'Keefe JH: Intervenția dislipidemiei în sindromul metabolic: accent pe îmbunătățirea lipidelor și reducerea evenimentelor clinice, *Am J Med Sci* 341:388-393, 2011.
- 66 Miller MT, Lavie CJ, White CJ: Impactul obezității asupra patogenezii și prognosticului bolii coronariene, *J Cardimetab Syndr* 3:162-167, 2008.
- 67 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM și colab.: Sindromul metabolic definit de NCEP, diabetul și prevalența bolii coronariene printre participanții NHANES III cu vârsta de 50 de ani și peste, *Diabetes* 52:1210-1214, 2003.
- 68 Rader DJ: Efectul rezistenței la insulină, al dislipidemiei și al adipozității intraabdominale asupra dezvoltării bolilor cardiovasculare și a diabetului zaharat, *Am J Med* 120:S12-S18, 2007.
- 69 Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL și colab.: Grăsimea intraabdominală este un factor determinant major al criteriilor Grupului III de tratament pentru adulți în Programul național de educație pentru colesterol pentru sindromul metabolic, *Diabetes* 53:2087-2094, 2004.
- 70 Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO: Obezitate și boli cardiovasculare: factor de risc, paradox și impactul pierderii în greutate, *J Am Coll Cardiol* 53:1925-1932, 2009.
- 71 Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM și colab.: Obezitatea ca factor de risc independent pentru boala cardio-vasculară: o urmărire de 26 de ani a participanților la Framingham Heart Study, *Circulation* 67:968-977, 1983.
- 72 Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH: Relația dintre greutatea corporală și dezvoltarea bolii cardiace ischemice într-o cohortă de bărbați tineri din America de Nord după o perioadă de observație de 26 de ani: Studiul Manitoba, *Am J Cardiol* 39:452-458, 1977.
- 73 Baker AR, Silva NF, Quinn DW și colab.: Tesutul adipos epicardic uman exprimă un profil patogen al adipocitelor la pacienții cu boli cardiovasculare, *Cardiovasc Diabetol* 5:1, 2006.
- 74 Das SR, Alexander KP, Chen AY, și colab.: Impactul greutatei corporale și obezității extreme asupra rezultatelor prezentării, tratamentului și în spital a 50.149 de pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST : rezultate din NCDR (Registrul național de date cardiovasculare), *J Am Coll Cardiol* , 2-2015604, 2-2015604.

- obezitatea severă dăunătoare pentru pacienții cu boală cardiacă aterosclerotică documentată, *Heart* 99:655-660, 2013.
42. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV: Există un paradox al obezității, excesului de greutate sau slabă în boala coronariană? Ajungerea la „grăsimea” problemei, *Heart* 99:596-598, 2013.
 43. De Schutter A, Lavie CJ, Patel DA, et al.: Relația dintre categoriile de grăsime corporală prin clasificarea Gallagher și prin variabile continue cu mortalitatea la pacienții cu boală coronariană, *Am J Cardiol* 111:657-660, 2013.
 44. Barry VW, Baruth M, Beets MW și colab.: Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis, *Prog Cardiovasc Dis* 56:382-390, 2014.
 45. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H și colab.: Efecte cardiace ale obezității: consecințe patofiziologice, clinice și prognostice - o revizuire, *J Cardiopulm Rehabil Prev* 36:1-11, 2016.
 46. Abudiyab M, Aijaz B, Konecny T și colab.: Utilitatea funcției și a capacității aerobe bazate pe testele de stres pentru a prezice rezultatele la pacienții normali, supraponderali și obezi, *Mayo Clin Proc* 88:1427-1434, 2013.
 47. Kokkinos P, Faselis C, Myers J și colab.: Fitness cardiorespiratory and the paradoxal BMI-mortality risk association in masculin veterans, *Mayo Clin Proc* 89:754-762, 2014.
 48. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, et al.: Rolul exercițiului și activității fizice în pierderea și întreținerea în greutate, *Prog Cardiovasc Dis* 56:441-447, 2014.
 49. Ades PA, Savage PD: Potențiale beneficii ale pierderii în greutate în boala coronariană, *Prog Cardiovasc Dis* 56:448-456, 2014.
 50. Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV, et al.: Cardiac rehabilitation in the United States, *Prog Cardiovasc Dis* 56:522-529, 2014.
 51. Menezes AR, Lavie CJ, Forman DE, et al.: Cardiac rehabilitation in the elderly, *Prog Cardiovasc Dis* 57:152-159, 2014.
 52. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, și colab.: Importanța prognostică a pierderii în greutate în boala coronariană: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Mayo Clin Proc* 89:1368-1377, 2014.
 53. Artero EG, Lee DC, Lavie CJ și colab.: Efectele forței musculare asupra factorilor de risc cardiovascular și prognostic, *J Cardiopulm Rehabil Prev* 32:351-358, 2012.
 54. Lavie CJ, Forman DE, Arena R. Bulking up muscle skeletal to improve heart failure prognosis. *Insuficiență cardiacă JACC*. doi: 10.1016/j.jchf.2015.12.005 [Epub înainte de tipărire].
 55. Jahangir E, De Schutter A, Lavie CJ: Greutate scăzută și suprapondere la adulții în vârstă: - managementul riscului și clinic, *Prog Cardiovasc Dis* 57:127-133, 2014.
 56. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN: Obezitate și boli cardiovasculare, *Circ Res* 118:1752-1770, 2016.
 57. Lavie CJ, Arena R, Swift DL și colab.: Exercițiul și sistemul cardiovascular: știința clinică și rezultatele cardiovasculare, *Circ Res* 117:207-219, 2015.
 58. Lavie CJ, Arena R, Franklin BA: Reabilitare cardiacă și intervenții în stilul de viață sănătos: rectificarea deficiențelor programului pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților, *J Am Coll Cardiol* 67:13-15, 2016.
 59. Grace SL, Bennett S, Arderm CI, et al.: Serie de reabilitare cardiacă: Canada, *Prog Cardiovasc Dis* 56:530-535, 2014.
 60. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW și colab.: Zece contribuitori presupusi la epidemia de obezitate, *Crit Rev Food Sci Nutr* 49:868-913, 2009.
 61. Hebert JR, Allison DB, Archer E, Lavie CJ, Blair SN: Scientific decision making, policy decisions, and the obesity pandemic, *Mayo Clin Proc* 88:593-604, 2013.

62. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al.: Tendințe de peste 5 decenii în activitatea fizică legată de ocupație din SUA și asocierile lor cu obezitatea, *PLoS One* 6:e19657, 2011.
63. Archer ER, Shook RP, Thomas DM, et al.: Tendințele de 45 de ani în utilizarea timpului de către femei și cheltuielile cu energie pentru gestionarea gospodăriei, *PLoS One* 8:e56620, 2013.
64. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E: Creșterea aprovizionării cu energie alimentară este mai mult decât suficientă pentru a explica epidemia de obezitate din SUA, *Am J Clin Nutr* 90:1453-1456, 2009.
65. Katan MB, Ludwig DS: Caloriile suplimentare provoacă creșterea în greutate, dar cât de mult? *JAMA* 303:65-66, 2010.
66. Westerterp KR, Plasqui G: Stilul de viață activ fizic nu scade riscul de îngrășare, *PLoS One* 4:e4745, 2009.
67. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lucan SC: Fructoză adăugată: un factor principal al diabetului zaharat de tip 2 și consecințele sale, *Mayo Clin Proc* 90:372-381, 2015.
68. DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH: Dovezile pentru grăsimile saturate și pentru zahăr legate de boala coronariană, *Prog Cardiovasc Dis* 58:464-472, 2016.
69. Archer E, Lavie CJ, McDonald SM, et al.: Maternal inactivity: 45-year trends in mothers' use of time, *Mayo Clin Proc* 88:1368-1377, 2013.
70. Archer E: Epidemia de obezitate infantilă ca rezultat al evoluției nongenetice: ipoteza resurselor materne, *Mayo Clin Proc* 90:77-92, 2015.
71. Archer E: În replică – Sunt necesare eforturi materne, paternale și societale pentru a „vindeca” obezitatea infantilă, *Mayo Clin Proc* 90:555-557, 2015.
72. Lavie CJ, Archer E, Jahangir E: Sănătatea cardiovasculară și obezitatea la femei: fitness cardiorespiratory este răspunsul? *J Womens Health* 25:657-658, 2016.
73. Kushner RF: Strategii de pierdere în greutate pentru tratamentul obezității, *Prog Cardiovasc Dis* 56:465-472, 2014.
74. Di Nicolantonio JJ, Chatterjee S, O'Keefe JH, Meier P: Lorcaserin pentru tratamentul obezității? O privire mai atentă asupra efectelor sale secundare, *Open Heart* 1:e000173, 2014.
75. Chirurgie gastrointestinală pentru obezitatea severă: Declarația Conferinței de Dezvoltare a Consensului National Institutes of Health, *Am J Clin Nutr* 55:615S-619S, 1992.
76. VestAR, Heneghan HM, Schauer PR, et al.: Managementul chirurgical al obezității și relația cu bolile cardiovasculare, *Circulation* 127:945-959, 2013.
77. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, și colab.: Chirurgie bariatrică: o revizuire sistematică și meta analiză, *JAMA* 292:1724-1737, 2004.
78. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P și colab.: Chirurgie bariatrică și evenimente cardiovasculare pe termen lung, *JAMA* 307:56-65, 2012.
79. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, et al.: Bariatric surgery for type 2 diabet, *Lancet* 379:2300-2311, 2012.
80. Pontiroli AE, Morabito A: Prevenirea pe termen lung a mortalității în obezitatea morbidă prin chirurgia bariatrică: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor efectuate cu bandă gastrică și bypass gastric, *Ann Surg* 253:484-487, 2011.



INTRODUCERE, 280

Contextul, 280

Intervenția coronariană percutanată versus terapia medicală optimă pentru ischemia simptomatică, 280

Scăderea oxigenului miocardic

Cererea și creșterea oxigenului

Aprovizionare, 281

Medicamentele antianginoase previn

Evenimente coronariene?, 282

ANTIISCHEMICĂ TRADIȚIONALĂ TERAPIE, 282

Nitrați, 282

p -Blocante, 285

Blocante ale canalelor de calciu, 287

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor

angiotensinei, 290

NOUA TERAPIE ANTIISCHEMICĂ, 292

Ranolazina, 292

Ivabradina, 293 Trimetazidina, 295

Nicorandil, 295 Molsidomină, 296

TERAPIA ANTIISCHEMICĂ DE

INVESTIGAȚIE, 297

Introducere, 297 Alopurinol, 297 L-

Arginina, 297 Bosentan, 297 GLP-1

Mimetice și Analogi și DPP-

4 Inhibitori, 297 Mildronat, 297

Fasudil, 297 Estrogen/Progestogen, 297

Terapie de chelare, 298 Factori de

creștere angiogenic, genă

Terapii și bazate pe celule

Terapii, 298

EFICACITATEA COMPARATIVĂ A CLASELOR DE MEDICAMENTE SINGUR ȘI ÎN COMBINAȚIE ÎN

TRATAMENTUL ANGINEI STABILE, 298

p -Blocante și canal de calciu

Blocante, 298

Ranolazina, 299

Ivabradina, 299 Trimetazidina, 299

GHID PENTRU MANAGEMENTUL MEDICAL AL ANGINEI STABILE, 299

Ghidurile SUA, 299

Linile directoare europene, 300

Ghid canadian 2012 — Ranolazina, 300

CONCLUZIE, 301

REFERINȚE, 301

„... este dintre toate simptomele cel mai clamant, cel mai universal și, probabil, cel mai diagnostic și unul care apelează, mai presus de toate, la resursele medicului”

Sir James MacKenzie (1925) 1

INTRODUCERE

Contextul

Terapia medicală a anginei stabile își propune să abordeze factorul cheie care mediază ischemia miocardică: dezechilibrul dintre cererea și oferta de oxigen. Durerea nu este singurul simptom pe care îl poate experimenta un pacient cu ischemie miocardică; poate exista, de asemenea, oboseală severă, dispnee, dureri abdominale, nauze, transpirație și, ocazional, un sentiment de moarte iminentă (*angor animi*). Înțelegerea durerii cardiace necesită cunoașterea interacțiunii dintre mecanismele ischemice, metabolice și neurologice. În acest capitol, ne vom concentra asupra mecanismelor ischemice și metabolice și asupra terapiei acestora.

Acest capitol nu va include o discuție a evaluării clinice a unui pacient cu angină stabilă, a intervențiilor în stilul de viață, a medicamentelor antiplachetare, anticoagulante și hipolipemice și a strategiilor de revascularizare, toate acestea fiind tratate în alte capitole. În schimb, ne vom concentra asupra provocării mai restrânse de a reduce simptomul anginei pectorale folosind agenți farmacologici, atât tradiționali, cât și noi.

Intervenția coronariană percutanată versus terapia medicală optimă pentru ischemia simptomatică

Criteriile de utilizare adecvate pentru intervenția coronariană percutanată (ICP) în boala cardiacă ischemică stabilă recomandă ca pacienții să ia cel puțin două clase de agenți antianginosi pentru ameliorarea simptomatică înainte de a lua în considerare PCI. ² În ciuda acestor recomandări, mulți pacienți sunt supuși revascularizării, parțial decurgând din elementele psihologice și emoționale atât din partea pacienților, cât și a medicilor. ³ Două studii inovatoare, studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI 2D), ⁴ și rezultatele clinice utilizând revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor (COURAGE), ⁵ a comparat terapia medicală optimă plus revascularizare versus terapia medicală optimă singură pentru a

reduce mortalitatea sau evenimentele cardiovasculare majore.

BARI 2D a comparat ICP sau grefa de bypass coronarian - (ambele în plus față de terapia medicală optimă) cu terapia medicală optimă în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea la 5 ani sau în punctul final al decesului între revascularizare și terapia medicală optimă fără PCI. ⁴ De asemenea, studiul COURAGE, cu o urmărire medie de 4,6 ani, nu a evidențiat nicio diferență semnificativă în rata de supraviețuire între terapia medicală optimă și PCI pentru ratele evenimentelor primare, decesul sau procentul de subiecți fără angină la 5 ani. ⁵ nici nu a existat nicio diferență în supraviețuire după o urmărire extinsă de 15 ani. ⁶ Pe de altă parte, o meta-analiză cuprinzătoare a rețelei a arătat că bypass-ul coronarian sau ICP cu unul dintre stenturile cu eliberare medicamentoasă de nouă generație au dus la reduceri ale decesului, decesului cauzat de infarct miocardic (IM) și revascularizării repetate, în comparație cu terapia medicală. ⁷ Nu a existat nicio încercare de a evalua în aceste studii dacă „tratamentul medical” a fost terapia medicală optimă.

ISCHEMIA (Studiul internațional privind eficacitatea comparativă a sănătății cu abordări medicale și invazive) în curs de desfășurare va aborda și această întrebare. ⁸ Între timp, este rezonabil să se recomande ca ICP sau

bypassul coronarian să fie rezervat pacienților a căror angină limitează activitatea zilnică în ciuda terapiei medicale optime, care include cel puțin două medicamente antianginoase tradiționale în doze maxim tolerate.

Scăderea cererii miocardice de oxigen și creșterea aportului de oxigen

Prevenirea farmacologică a simptomelor de angină în timpul perioadelor de efort a implicat în mod clasic utilizarea agenților care reduc cererea miocardică de oxigen și/sau cresc aportul miocardic de oxigen ca răspuns la efort. Important este că toate clasele disponibile de agenți antianginosi tradiționali au efecte similare asupra duratei efortului. Astfel, nu există nicio indicație clară că un medicament este superior altora pe baza acestui rezultat.⁹

Managementul pacienților cu angină cronică stabilă are două obiective principale: (1) ameliorarea simptomatică a ischemiei; și (2) reducerea riscului cardiovascular și îmbunătățirea prognosticului. Aceste obiective sunt modulate de două mecanisme diferite: simptomele de ischemie se datorează unui raport insuficient de oxigen/cerere, în timp ce sindroamele coronariene acute se datorează eroziunii și rupturii plăcii vulnerabile, având ca rezultat ocluzia coronariană trombotică.

Principalii determinanți ai cererii miocardice de oxigen sunt frecvența cardiacă, contractilitatea și tensiunea peretelui; determinanți minori sunt metabolismul bazal și energia de activare. Cererea de oxigen poate fi redusă prin scăderea sarcinii cardiace sau prin deplasarea metabolismului miocardic către substraturi care necesită mai puțin oxigen pe unitatea de adenozin trifosfat (ATP) produsă. Aportul de oxigen poate fi crescut prin vasodilatație coronariană sau prin creșterea duratei perfuziei miocardice în timpul diastolei prin încetinirea ritmului cardiac. Agenții antianginosi fie reduc cererea miocardică de oxigen, fie cresc aportul miocardic de oxigen pentru a reduce simptomele de angina pectorală și semnele de ischemie.

Terapia tradițională anti-ischemică

Terapia anti-ischemică tradițională include trei agenți antianginosi: *nitrați*, *fi -blocante* și *blocante ale canalelor de calciu (CCB)*. Agenții tradiționali reduc simptomele anginoase și prelungesc durata efortului și/sau timpul până la deprimarea segmentului ST pe electrocardiogramă (ECG). Adesea, o combinație a acestor medicamente este necesară pentru controlul simptomelor, dar lipsesc date concrete despre utilizarea tuturor celor trei clase împreună. Niciunul dintre aceste medicamente nu s-a dovedit a modifica boala: ele nu modifică riscul de IM, moarte subită cardiacă sau mortalitate de orice cauză.⁹ Deși pacienții cu boală coronariană stabilă și funcție ventriculară stângă conservată, la terapia medicală optimă, pot să nu aibă o ameliorare simptomatică prin adăugarea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), există dovezi că inhibitorii ACE reduc ratele de deces din cauze cardiovasculare, IM și revascularizare coronariană. Astfel, vom discuta despre inhibitorii ECA ca parte a terapiilor antianginoase tradiționale.

Deși eficienți, agenții anti-ischemici tradiționali nu produc ameliorare la toți pacienții, iar variația individuală a capacității de răspuns este bine cunoscută. Combinația **p**-blocantelor cu nitrați este favorizată deoarece ambii agenți scad cererea miocardică de oxigen și cresc fluxul sanguin sub endocardic prin mecanisme diferite. **P**-blocantele previn potențiala tahicardie reflexă din hipotensiunea **indusă** de nitrați. În plus, prin încetinirea ritmului cardiac, **p**-blocantele cresc durata perfuziei miocardice în timpul diastolei. Nitrații sunt vasodilatatori, astfel

cresc perfuzia coronariană și tochează orice creștere a preîncărcării ventriculare stângi și a presiunii telediastolice cauzate de acțiunea inotropă negativă a **p**-blocantelor. **P**-blocantele combinate cu CCB dihidropiridine îmbunătățesc durata efortului mai mult decât oricare dintre ele singure, iar toleranța este de obicei acceptabilă, dar combinația de **p**-blocante cu CCB non-dihidropiridinice, cum ar fi verapamil și diltiazem, trebuie utilizată cu precauție și este contraindicată dacă există disfuncție ventriculară stângă sau boală semnificativă a sistemului de conducere.

Terapie anti-ischemică nouă

Din păcate, mulți pacienți cu angină cronică rămân simptomatici, în ciuda faptului că primesc combinația a două sau mai multe medicamente convenționale (**p**-blocante, nitrați, CCB) la dozele maxime tolerate. Mulți pacienți cu angină cronică au, de asemenea, comorbidități concomitente care fac dificilă creșterea dozei sau care contraindica utilizarea medicamentelor antianginoase convenționale din cauza fricii de a induce efecte adverse legate de doză, cum ar fi hipotensiunea arterială, bradicardia sau blocul atrioventricular (AV). În plus, angina pectorală persistentă apare la aproximativ 10% până la 25% dintre pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian și/sau intervenții percutanate, iar 60% până la 80% necesită terapie antianginoasă la 1 an după procedură.

Noile medicamente antianginoase includ următoarele: (1) *ranolazina*, un medicament care reduce ischemia miocardică prin acțiunea sa asupra curentului tardiv de sodiu; (2) *ivabradină*, un medicament selectiv, care încetinește ritmul cardiac, care inhibă curentul I_f în celulele stimuloare cardiace ale nodului sinoatrial; (3) *nicorandil*, un ester de nicotinamidă-nitrat care acționează ca un deschizător de canale de potasiu sensibil la ATP, cu capacitate de donator de oxid nitric și proprietăți anti-anginoase care conduc la vasodilatație coronariană directă; (4) *trimetazidina*, un medicament care inhibă **p**-oxidarea acizilor grași, crește utilizarea glucozei miocardice și previne reducerea nivelurilor de ATP și fosfocreatină ca răspuns la hipoxie sau ischemie; și (5) *molsidomină*, un medicament care dilată vasele de capacitate venoasă (reducerea preîncărcării), dilată segmentele arteriale coronare, exercită un efect de stabilizare a trombocitelor prin inhibarea tromboxanului și are un efect de donare de oxid nitric.

Aceste medicamente au un potențial considerabil ca terapie adjuvantă pentru angina pectorală, în special la pacienții care sunt refractari la terapiile standard și pot fi o opțiune terapeutică primară în anumite circumstanțe, deoarece în general nu afectează negativ tensiunea arterială, frecvența pulsului sau funcția sistolică a ventriculului stâng. Astfel, ele oferă un avantaj la pacienții la care agenții convenționali pot induce hipotensiune arterială simptomatică, bradicardie inadecvată sau agravarea insuficienței cardiace (IC). Utilitatea clinică a fiecăruia dintre acestea va fi discutată mai târziu în acest capitol.

Terapia investigațională anti-ischemică

Datorită incapacității actualelor medicamente antianginoase de a controla optim angina pectorală cronică în toate cazurile, cum ar fi la pacienții cu boală coronariană severă care nu poate fi revascularizată sau cu risc ridicat de deces și internări repetate în spital, există o nevoie nesatisfăcută de noi medicamente cu -mecanisme de acțiune diferite, dar complementare, lipsite de limitările tratamentelor actuale și care nu pot fi sigure și fără efecte minime la terapia curentă. În acest capitol, pe lângă abordarea unora dintre cele mai noi medicamente antianginoase prescrise, vom trece în revistă pe scurt medicamentele aflate în

curs de dezvoltare pentru tratamentul anginei cronice.

Medicamentele antianginoase previn evenimentele coronariene?

IV
MANAGEMENT

Alegerea tratamentelor modificatoare ale bolii care influențează prognosticul ridică câteva probleme. Studiul COURAGE a demonstrat în mod clar că toate aceste tratamente trebuie utilizate la dozele maxime tolerate, cel mai apropiate de cele care s-au dovedit a fi eficiente în îmbunătățirea prognosticului.⁵ Pe măsură ce populația îmbătrânește, pacienții cu angină stabilă vor avea un număr tot mai mare de boli coexistente, cum ar fi hipertensiune, diabet și dislipidemie, care predispun la sindroame coronariene acute. Diferite mecanisme de acțiune pentru medicamentele antiischemice permit ca tratamentul să fie ținut individual pacientului, dependent de comorbidități și funcția cardiacă. De exemplu, în absența contraindicațiilor, *p*-blocantele rămân tratamentul de referință pentru prevenirea atacurilor de angină și pentru prevenirea secundară a IM. Cel mai frecvent factor de risc cardiovascular coexistent este hipertensiunea și, prin urmare, CCB dihidropiridină au un rol în tratamentul combinat cu *p*-blocante.

O combinație de medicamente anti-ischemice ar putea îmbunătăți beneficiul tratamentului cu un efect aditiv sau chiar sinergic. Concluziile Evaluării Prevenirii rezultatelor cardiace (HOPE)¹⁰ și studii europene privind reducerea evenimentelor cardiace cu perindopril în boala coronariană stabilă (EUROPA),¹¹ discutate în continuare, susțin utilizarea unui inhibitor ECA pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare la toți pacienții cu risc ridicat, inclusiv cei cu angină stabilă.

În toate cazurile, importanța profilării riscului, managementul comorbidităților care cresc riscul de evenimente cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul și dislipidemia și modificarea agresivă a stilului de viață la toți pacienții nu poate fi exagerată.

TERAPIA ANTIISCHIMICĂ TRADIȚIONALĂ

Nitrați

Mecanismul de acțiune

Producția endogenă de oxid nitric (NO) este mediată de enzima oxid nitric sintetază (NOS). În boala coronariană, generarea de NO de către NOS poate fi inhibată de ischemie, deoarece activitatea NOS necesită disponibilitatea oxigenului.¹² Nitrații sunt agenți antianginosi în virtutea biotransformării lor în NO. Nitrații, prin generarea de NO, sunt vasodilatatoare coronariene, reduc preîncărcarea prin venodilație și sunt dilatatori arteriolari. Dilația arteriolară afectează reflexia unde arteriale de la periferie înapoi la aortă, astfel încât există o scădere a postsarcinii ventriculare stângi. În consecință, presiunea sistolică aortică este redusă cu o scădere mică sau deloc a presiunii sistolice brahiale. Cu toate acestea, nitrații sunt mai buni venosi decât dilatatorii arteriolari, probabil din cauza activării reflexe a sistemului nervos simpatic, care limitează dilația arteriolară.

În studiile experimentale, NO posedă de asemenea acțiuni antiaterogene, reducând interacțiunea celulelor endoteliale-leucocite, proliferarea mușchilor netezi și aderența și agregarea trombocitelor (Fig. 20.1).^{13, 15-17} Într-un studiu, suplimentarea pe termen lung cu L-arginina, un precursor al NO, a îmbunătățit funcția endotelială coronariană a vaselor mici la om.¹⁴

Cei mai des utilizați nitrați sunt nitroglicerina (trinitrat de gliceril [GTN]), dinitrat de izosorbid (IDN) și izosorbid-5-mononitrat (IMN). Acestea pot fi disponibile sublinguale, orale, orale susținute, bucale, spray orale, plasure transdermic și formulări intravenoase. Nitrații exogeni sunt promedicamente

NITRATE MECHANISMS

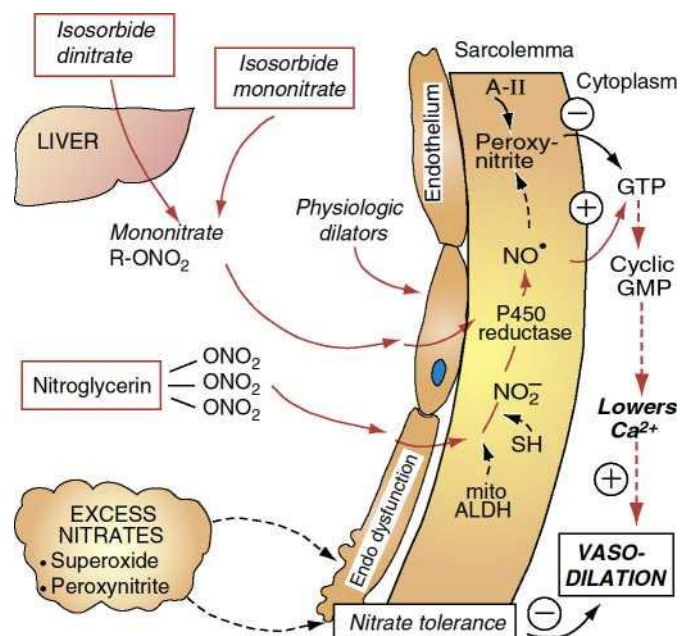


FIG. 20.1 Nitrate mechanisms. Exogenous nitrates are organic prodrugs that undergo enzymatic bioactivation to vasoactive nitric oxide (NO) in several steps. Nitroglycerin (GTN) produces NO via the action of mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 (mitoALDH). Isosorbide dinitrate (IDN) undergoes hepatic biotransformation to isosorbide mononitrate (IMN). IMN, bypassing the mitoALDH step, forms NO. NO relaxes vascular smooth muscle by activating guanylyl cyclase, leading to an increase in cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which inhibits calcium entry into smooth muscle cells, causing vasorelaxation. Several mechanisms explain nitrate tolerance including the buildup of superoxide and peroxynitrite. Superoxide, likely the result of uncoupled endothelial nitric oxide synthase, and vascular NO form peroxynitrite, which inhibits soluble guanylyl cyclase and activates NO synthase uncoupling. AII, Angiotensin II; GTP, guanosine triphosphate. (From Opie LH, Horowitz JD, eds. *Drugs for the Heart*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2013:38-63 [Fig. 2.4].)

organice care suferă o bioactivare enzimatică la NO vasoactiv în mai multe etape. GTN produce NO prin acțiunea aldehiddehidrogenazei-2 mitocondriale (mtALDH-2). IDN suferă biotransformare hepatică în IMN. IMN, ocolind pasul mitoALDH-2, formează NR. NO relaxează mușchii netezi vascular prin activarea guanilil ciclazei, ducând la o creștere a guanozin monofosfatului ciclic (cGMP), care inhibă intrarea calciului în celulele musculare netede, provocând vasorelaxare. NO relaxează, de asemenea, celulele musculare netede prin inhibarea canalelor de potasiu și hiperpolarizarea membranei.

Disfuncția endotelială scade producția (sau mărește inactivarea) de NO. Nitrații organici, prin conversia lor în NO, au capacitatea de a reface nivelurile deficitare de NO la pacienții cu boală coronariană. La acești pacienți, administrarea de nitrați exogeni înlocuiește activitatea afectată a căii L-argininei/NO endoteliale.¹⁶⁻¹⁸

Farmacocinetica

GTN sublingual este nitratul de alegere pentru atacurile de angină acută. GTN este absorbit rapid din membranele mucoase, piele și tractul gastrointestinal și are un timp de înjumătățire plasmatică

de doar câteva minute. GTN este metabolizat de o enzimă de reducere a tazei hepatice la dinitrat de gliceril activ biologic și mononitrat de gliceril inactiv biologic. Timpul de înjumătățire prin eliminare al dinitratului de gliceril este de 10 ori mai lung decât GTN-ul părinte, ceea ce poate explica efectul antianginos care durează mai mult de câteva minute.

Mononitratul de izosorbid este biodisponibil fără nici un metabolism hepatic, în timp ce dinitratul de izosorbid (IDN) trebuie convertit în ficat în mononitrați activi, cum ar fi - mononitratul de izosorbide (IMN), cu un timp de înjumătățire de 4 până la 6 ore. IDN poate fi administrat și sublingual, dar deoarece IDN trebuie să sufere bioactivare hepatică, debutul acțiunii antianginoase este mai lent decât pentru GTN. IDN și IMN sunt de obicei prescrise pentru administrarea orală zilnică pentru profilaxia anginei, dar dezvoltarea toleranței este o problemă semnificativă.

Interacțiuni medicament-medicament

Cea mai importantă interacțiune este cu inhibitorii selectivi ai - fosfodiesterazei (PDE)-5, cum ar fi sildenafilul, tadalafilul și vardenafilul, care inhibă degradarea cGMP și sunt utilizați pentru terapia disfuncției erectile și uneori pentru hipertensiunea arterială pulmonară. Combinația de nitrați și un inhibitor PDE-5 poate provoca reacții hipotensive grave și nu trebuie administrată în aceeași zi. Alcoolul și alte vasodilatatoare, inclusiv unele - medicamente antihipertensive (de exemplu, CCB, a -blocante, hidralazina, minoxidil) pot crește hipotensiunea.

Efecte secundare

Reacțiile adverse frecvente includ dureri de cap, înroșirea feței, hipotensiune arterială și sincopă și tahicardie. În cardiomiopatia hipertrofică, nitrații pot exagera obstrucția fluxului ventricular stâng. Reducerea returului venos din cauza dilatației venoase poate compromite debitul cardiac în sindroamele coronare acute, cardiomiopatia hipertrofică, pericardita constrictivă și stenoza mitrală sau aortică strânsă.

Hemodinamica

Nitrații ameliorează simptomele anginoase prin creșterea - aportului miocardic de oxigen și reducerea cererii de oxigen. Creșterea aportului de oxigen se realizează prin (1) vasodilatație coronariană ; (2) venodilatație, reducând astfel presiunea de umplere cardiacă, scăzând presiunea diastolică a ventriculului stâng și permițând astfel creșterea perfuziunii miocardice subendocardice ; (3) prevenirea vasospasmului arterei coronare; și (4) înlocuirea NO endogen în celulele musculare netede vasculare care prezintă disfuncție endotelială. Scăderea cererii miocardice de oxigen apare prin (1) dilatarea vaselor de capacitate venoasă, reducând preîncărcarea și rezultând o scădere a stresului sistolic al peretelui; și (2) reducerea stresului peretelui sistolic prin reducerea postsarcină a ventriculului stâng.

^{15, 18}

Nitrații organici își exercită efectul vasodilatator maxim la nivelul vaselor de capacitate venoasă. Arterele coronare mari și mijlocii și vasele lor colaterale sunt afectate, în timp ce arteriolele cu un diametru mai mic de 100 mm sunt relativ mai puțin afectate. ^{16, 17} Efectul vasodilatator asupra arterelor coronare epicardice cu sau fără boala coronariană aterosclerotică ajută la ameliorarea vasospasmului coronarian. ¹²

Acțiunea antiagregantă a nitraților

GTN exercită efecte antitrombotice și antiplachetare limitate la pacienții cu angină stabilă, printr-o acțiune asupra cGMP trombocitar. NO este un activator puternic al guanilil ciclazei plachetare, care crește nivelul trombocitelor cGMP și duce la scăderea legării fibrinogenului de receptorul glicoprotein

IIB/IIIA. Legarea fibrinogenului este esențială pentru agregarea trombocitelor, iar inhibarea acestuia duce la afectarea funcției trombocitelor. ^{18, 19}

Precondiționare ischemică

Termenul de condiționare ischemică descrie un fenotip protector caracterizat prin sensibilitate redusă la ischemie și leziuni de reperfuzie în urma episoadelor anterioare de ischemie. Mai multe linii de dovezi din studii pe animale și oameni au demonstrat că administrarea de GTN este asociată cu un prag ischemic crescut, manifestat prin dimensiunea redusă a infarctului, modificări ECG reduse în cadrul angioplastiei percutanate și disfuncție endolială redusă după ischemie și reperfuzie. ¹⁸

Indicații

Nitrații cu acțiune scurtă sunt adesea administrați pentru a ameliora durerea anginoasă acută și pot fi utilizați și profilactic pentru a îmbunătăți toleranța la efort și pentru a preveni ischemia indusă de efort. Utilizarea profilactică a GTN poate fi deosebit de adecvată pentru pacienții cu angină predictibilă precipitată de efort sau activități specifice. Nitrații cu acțiune scurtă pot fi utilizați și pentru a suplimenta nitrații cu acțiune prelungită atunci când pacienții suferă de atacuri acute. Nitrații cu acțiune prelungită, fie ca monoterapie, fie în combinație cu p -blocante sau CCB, sunt utilizați pentru a preveni sau reduce frecvența anginei la pacienții cu boală coronariană. ¹⁸

Unii medici recomandă nitrații cu acțiune scurtă dacă angina apare doar de câteva ori pe săptămână și nitrații cu acțiune prelungită dacă angina este mai frecventă. La pacienții care au angină la efort, nitrații cu acțiune prelungită sunt uneori preferați pentru a preveni simptomele pe parcursul zilei. Este bine cunoscut faptul că tratamentul continuu cu nitrați organici poate duce la dezvoltarea toleranței, cu pierderea eficacității clinice. Toleranța poate fi redusă prin intervale fără nitrați de 10—12 ore; prin urmare, nu este fezabil din punct de vedere clinic să se asigure profilaxie antianginoasă continuă cu oricare dintre - nitrații cu acțiune prelungită disponibili în prezent. ¹⁸

Dozare

Trei nitrați diferiți - GTN, IMN, IDN - sunt disponibili într-o varietate de formulări, inclusiv preparate sublinguale, bucale, orale, spray, unguente și transdermice. Nitrații cu acțiune scurtă sunt disponibili ca preparate sublinguale/bucale, în timp ce preparatele cu acțiune prelungită includ forme susținute pe cale orală și plasturi și unguente transdermici cu eliberare lentă, care le măresc durata de acțiune (Tabelul 20.1).

Dintre nitrații cu acțiune scurtă, comprimatele GTN sublinguale sunt terapia inițială standard pentru angina pectorală indusă de efort în Statele Unite, în timp ce spray-ul sublingual cu nitroglicerină este favorizat în majoritatea țărilor europene ca - formulare preferată cu acțiune scurtă. GTN sublingual poate fi administrat prin pulverizare cu doză măsurată care eliberează 0,4 mg de medicament. Se pot folosi unul până la două spray-uri la începutul unui atac și până la trei spray-uri pot fi utilizate într-o perioadă de 15 minute.

Debutul de acțiune a plasturilor transdermici de nitroglicerina este de 30 de minute, cu durata de acțiune de 8 până la 14 ore. Plasturile transdermice vine în mai multe dimensiuni: fiecare cm ² de sistem aplicat furnizează aproximativ 0,02 mg de nitroglicerină pe oră. Astfel, sistemele de 5, 10, 15, 20, 30 și 40 cm ² furnizează aproximativ 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6 și 0,8 mg

TABLE 20.1 Nitrates: Routes of Administration, Dosages, and Frequency of Dosing

NITRATES	ROUTES OF ADMINISTRATION	DOSAGES	FREQUENCY
Nitroglycerin (Glyceryl trinitrate) • Nitrostat • Nitro-Bid • Nitro-Dur	Sublingual tablet	0.15-0.6 mg	As needed
	Sublingual spray	0.4 mg	As needed
	Intravenous	5-400 µg/min	As needed
	Sublingual tablet	0.3-0.6 mg	As needed
	Ointment (topical) 2%	0.5-2 in (7.5-30 mg)	As needed
	Patch	1 Patch (2.5-15 mg)	2 x daily
Isosorbide mononitrate • Imdur • Monoket	Sublingual/oral tablet	10-40 mg	2 x daily
	Sustained release	30-120 mg	1 x daily
	Sustained release	5-20 mg	2 x daily
Isosorbide dinitrate • Isordil • Dilatrate-SR	Sublingual/oral tablet	2.5-10 mg	Every 2-3 h
	Sustained release tablet	5-40 mg	2-3 x daily
	Sustained release tablet	40-160 mg	2 x daily
Pentaerythryl tetranitrate • Cardilate	Sublingual tablet	5-10 mg	As needed
	Oral tablet	10 mg	3 x daily

Prescribers are advised to check the approved dosages of the particular preparation of nitrates that they intend to prescribe. Usually the patient should be started on the lowest dose of any agent, with up-titration as necessary. Nitrate-free intervals of 10-12 hours will reduce tolerance.

de nitroglicerină pe oră, respectiv. Restul de nitroglicerină din fiecare sistem serveşte drept rezervor şi nu este livrat în utilizare normală. După 12 ore, de exemplu, fiecare sistem a livrat aproximativ 6% din conţinutul său original de nitroglicerină.

Rezistenţă şi toleranţă la nitraţi

Deşi tratamentul acut, inclusiv administrarea sublinguală, este imediat şi eficient, beneficiul nitroglicerinei a fost limitat din cauza toleranţei *in vivo* care se dezvoltă rapid la tratamentul continuu. Toleranţa la nitroglicerină se manifestă ca un răspuns vasodilatator redus şi necesitatea unor doze mai mari de medicament după un tratament continuu. Toleranţa este un factor limitator major în utilizarea nitraţilor. În mod tradiţional, patogenia toleranţei a fost descrisă ca urmare a efectelor metabolice sau funcţionale. Efectul metabolic al nitraţilor organici scade în timpul utilizării continue ca urmare a scăderii biotransformării în NO sau a activităţii scăzute a NO eliberat prin acest proces (toleranţa la sfârşitul organelor). Efectele funcţionale constând în mecanisme de contrareglare la NO (numite „pseudotoleranţă”) pot apărea ca răspuns la terapia cu nitraţi. De exemplu, activarea neurohormonală şi extinderea volumului plasmatic pot contrabalansa sau vicia efectele terapeutice ale nitraţilor.¹⁹

Mai multe mecanisme postulate stau la baza toleranţei la nitraţi²⁰⁻²⁵:

1. *Rezistenţa la nitraţi* este uneori asociată cu o deteriorare crescută a funcţiei endoteliale, în mare parte datorită generării de radicali liberi anion superoxid ($O_2^{\cdot-}$). Expunerea cronică continuă *in vivo* la doze mari de GTN induce uneori o generare incrementală de $O_2^{\cdot-}$,²⁰ dovezi rezultate de stres redox. Terapia prelungită cu nitraţi poate duce la formarea de peroxinitrit, care inhibă NOS endotelial, scăzând astfel formarea de NO.

2. *Toleranţă adevărată la nitraţi*

- (a) *Bioactivare afectată a nitraţilor.* Activarea GTN este catalizată de aldehida mitocondrială dehidrogen nază-2 (mtALDH-2) şi, dimpotrivă, nitroglicerina poate inactiva mtALDH-2. Prin urmare, toleranţa la nitraţi poate reflecta inhibarea progresivă a activităţii mtALDH-2. Bioactivarea GTN necesită, de asemenea, tioli sau compuşi care conţin sulfhidril. Interacţiunile dintre GTN şi receptorii care conţin sulfhidril sunt necesare pentru relaxarea muşchilor netezi vasculari, iar administrarea repetată a GTN are ca rezultat epuizarea sulfhidrilului şi dezvoltarea toleranţei.

- (b) *Formarea aldehidelor.* Aldehidele sunt compuşi foarte toxici care generează specii reactive de oxigen (ROS) şi sunt în mod normal restricţionaţi de acţiunea ALDH. Deoarece nitraţii organici inactivează ALDH, inclusiv mtALDH-2, rezultă o producţie excesivă de ROS, ceea ce duce la disfuncţia endotelială.
- (c) *Alte enzime* au fost implicate în metabolismul vascular al GTN şi al altor nitraţi organici, inclusiv glutathion-S-transferaza (GST), citocromul P3A, alte izoforme ale citocromului P450 şi xantinoxidoreductaza (XOR).
- (d) *Bioactivitate redusă a NOS.* Acum există dovezi clare că terapia GTN are efecte negative asupra funcţiei NOS, enzima responsabilă pentru controlul endotelial al tonusului vascular.²³ Terapia GTN pare să inducă o stare disfuncţională a NOS, în care activarea reductivă a oxigenului molecular pentru a forma $O_2^{\cdot-}$ nu este urmată de oxidarea L-argininei şi sinteza NO, rezultând în generarea netă a „decuplării NOS”. Decuplarea poate fi declanşată de biodisponibilitatea redusă a tetrahidrobiopterinei şi/sau L-argininei, cofactorului şi, respectiv, substratului pentru NOS.
- (e) *Formarea de peroxinitrit.* Ca izomer structural instabil al nitrului, $NO_3^{\cdot-}$, peroxinitritul este un puternic oxidant care poate influenţa rezistenţa la nitraţi. Concentraţiile crescute de peroxinitrit au fost asociate cu terapia prelungită cu nitraţi şi pot destabiliza izomerul metabolit al nitroglicerinei. Aceasta inhibă NOS endotelial, scăzând formarea de NO.

Strategii de reducere a toleranţei la nitraţi

Au fost încercate diferite măsuri pentru a preveni toleranţa la nitraţi. Singura abordare eficientă pentru a atenua toleranţa a fost utilizarea „dozării la intervale” sau a „terapii intermitente”, adică regimuri de dozare sau formulări de nitraţi care produc concentraţii plasmatică scăzute sau fără nitraţi timp de 10-12 ore pe zi.²⁶ Un exemplu este de a prescrie intervale de 12 ore de izosorbid mononitrat în loc de standardul de 7 ore, sau

TABELUL 20.2 Agenți postulați pentru a limita sau inversa dezvoltarea toleranței la nitrați

AGENT	MECANISME POTENȚIAL(E) DE ACȚIUNE
inhibitori ai ECA	Prevenirea activării NAD(P)H oxidazei
Hidralazina	Inhibarea NAD(P)H oxidazei
Acid ascorbic	Limitarea stresului oxidativ
Acid folic	Recuplarea NO sintezei
L-Arginina	Creșterea generației NO
N -acetilcisteină	<ul style="list-style-type: none"> Potențarea bioconversiei nitraților Limitarea stresului oxidativ

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; NAD(P)H, dinucleotidă redusă de nicotinamidă adenină (fosfat); NU, oxid nitric.

Modificat din Tabelul 1 din Horowitz JD: Ameliorarea toleranței la nitrați: potrivirea strategiilor cu mecanismele. J Am Coll Cardiol . 2003;41:2001.

pentru a recomanda zile fără nitrați. Această abordare, totuși, - prezintă un risc pentru episoade de angină pectorală crescute în perioadele fără nitrați și exclude un efect terapeutic continuu.¹⁸

Au existat unele studii, fie la animale, fie la un număr mic de oameni, care sugerează alte strategii pentru gestionarea toleranței la nitrați. Unele studii pe oameni au sugerat că vitamina E,²⁷ vitamina C,²⁸ și statine²⁹ sunt eficiente. În studiile pe animale, pravastatina și atorvastatina au prevenit toleranța la nitrați și formarea de superoxid vascular indusă de injecțiile subcutanate cu GTN, un efect asociat cu niveluri bazale crescute de cGMP care a fost eliminat atunci când șobolanii au primit un inhibitor al eNOS concomitent cu GTN.²⁵ (Tabelul 20.2).

Acidul folic poate inversa disfuncția endotelială, posibil prin restabilirea biodisponibilității tetrahidrobiopterinei (un cofactor pentru NO sintetaza), argininei (substratul său) sau ambelor. Această observație sugerează un posibil rol al acidului folic în prevenirea toleranței la nitrați.²⁵

Tratamentul timp de 5 până la 10 zile cu L-arginină, substratul pentru sinteza NO, poate modifica sau preveni dezvoltarea toleranței la nitrați în timpul utilizării transdermice continue de GTN.³⁰ Hidralazina poate atenua toleranța la nitrați, poate prin prevenirea generării de superoxid. Această relație ar putea contribui la eficacitatea terapiei combinate cu nitrat-hidralazină la pacienții cu IC. Hidralazina este un vasodilatator care, de asemenea, poate depăși efectul formării de radicali liberi; într-adevăr, combinația de nitrați și hidralazină are un loc stabilit în tratamentul HF.³¹ La pacienții cu angină pectorală, un p-blocant trebuie administrat în combinație cu hidralazină din cauza activării simpatice reflexe.

Utilitatea clinică a nitraților

1. Nitrați cu acțiune scurtă pentru angina acută de efort: *GTN sublingual* 0,15 până la 0,6 mg la fiecare 5 minute până la ameliorarea durerii, până la maximum patru până la cinci comprimate. Efectele secundare sunt durerile de cap și hipotensiunea posturală. *IDN sublingual* 2,5 până la 10 mg la fiecare 2 până la 3 ore este recomandat numai dacă pacientul nu răspunde la GTN sublingual sau este intolerant la GTN. Acest lucru se datorează faptului că dinitratul necesită conversie hepatică în mononitrat activ, deci debutul acțiunii antianginoase este mai lent (3-4 minute) decât în cazul GTN, dar efectele antianginoase durează însă până la 1 oră.
2. Nitrați cu acțiune prelungită pentru profilaxia anginei: *IDN cu eliberare susținută orală* este utilizat la o doză inițială de 5-40 mg de două ori pe zi sau de trei ori pe zi, cu o doză de întreținere de 10-40 mg de două ori pe zi sau de trei ori pe zi. Toleranța este un factor limitator major și au fost propuse mai multe strategii pentru a limita toleranța, inclusiv dozarea pe

intervale și zilele fără dozare. *IMN cu eliberare susținută orală* are o doză, indicații și efecte similare cu dinitratul de izosorbid. Din nou, toleranța poate fi redusă la minimum prin dozare excentrică (de două ori pe zi sau de trei ori pe zi) sau prin utilizarea unui preparat cu eliberare lentă (Imdur), doza inițială de 30-60 mg pe zi, titrând până la 120 mg pe zi pe parcursul a 7 zile. Rareori pot fi necesare 240 mg pe zi.³²

Plasturii transdermici de nitroglicerina permit eliberarea temporizată a GTN pe o perioadă de 24 de ore, dar nu s-a dovedit a fi superior preparatelor orale.

Efectele secundare ale nitraților

Reacțiile adverse frecvente sunt hipotensiunea arterială, sincopa, tahicar dia, cefaleea și înroșirea feței. Mai puțin frecventă este moglobinemia metanea, tratată cu albastru de metilen intravenos. Contraindicațiile includ cardiomiopatia hipertrofică, în care nitrații pot crește obstrucția tractului de ieșire, pericardita constrictivă (deoarece nitrații sunt venodilatatori puternici și vor reduce presiunile de umplere cardiacă) și administrarea concomitentă în aceeași zi cu inhibitori selectivi ai fosfodiesterazei (PDE-5) precum sildenafilul, și varden, tadalafil. O tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg este, de asemenea, o contraindicație.

Concluzie

Nitrații organici, cum ar fi GTN, IMN și IDN, atunci când sunt administrați în mod acut, au efecte vasodilatatoare puternice, ameliorând simptomele anginei la pacienții cu boală coronariană stabilă. Mecanismele care stau la baza vasodilației includ bioactivarea intracelulară a nitraților (IDN la IMN în ficat, GTN de către aldehida dehidrogenază mitocondrială vasculară), eliberarea de NO și activarea guanilil ciclazei solubile în enzime. Creșterea guanozin-3',5'-monofosfatului ciclic (cGMP) conduce la o activare a kinazei I dependente de cGMP, determinând astfel relaxarea mușchiului neted vascular prin scăderea concentrației intracelulare de calciu. Efectele hemodinamice și anti-ischemice ale nitraților organici se pierd rapid la administrarea pe termen lung (doză mică) datorită dezvoltării rapide a toleranței și a disfuncției endoteliale, care în cele mai multe cazuri este legată de bioactivarea afectată de miALDH-2 și stresul oxidativ intracelular.

p-Blocante

Introducere

p-Receptorii adrenergici sunt proteine transmembranare cuplate cu proteina G. Principala lor acțiune antianginoasă se află în partea intracelulară a receptorului p care este cuplat la complexul de proteine G: G_s (stimulator) și G_i (inhibitor). Agoniștii se leagă la situsul ligandului și stimulează receptorii p-adrenergici (subtipurile p₁, p₂ și p₃). Această legare declanșează adenilil ciclaza, o altă enzimă transmembranară, pentru a converti adenosin trifosfat în adenosin monofosfat ciclic, care acționează ca un al doilea mesager, inițiind o cascadă de evenimente variabile care sunt dependente de organe.³³⁻³⁴ Prin interacțiunea în principal cu G_s, activarea p₁-adrenoreceptorilor a adenilil ciclazei mediază funcțiile inotrope și cronotrope pozitive în miocitele cardiace. p₂-Receptorii adrenergici interacționează cu cardiomiocitele G_s și G_i; una dintre căile proteice G_j poate media efectul antiapoptotic al adrenoreceptorilor p₂.³⁵ p₃-Receptorii adrenergici se cuplează numai

TABLE 20.3 Classification and Physiologic Actions of β -Adrenergic Receptors and β -Blockers Used in Angina Pectoris

ACTIVATION		SELECTIVE BLOCKERS		NON-SELECTIVE BLOCKERS	
β_1	β_2	β_1	β_2	$\beta_1 + \beta_2$	$\beta_1 + \beta_2$ (VASODILATORS)
<ul style="list-style-type: none"> SA node: Increased heart rate Atria: Increased contractility and conduction velocity AV node: increased automaticity and conduction velocity His-Purkinje: increased automaticity and system conduction velocity Ventricles: increased automaticity, contractility, and conduction velocity 	<ul style="list-style-type: none"> Peripheral, coronary and carotid arteries: dilation Lungs: dilation of bronchi Uterus: smooth muscle relaxation Other: increased insulin release; increased liver and muscle glycogenolysis 	<ul style="list-style-type: none"> Atenolol Bisoprolol Metoprolol Nebivolol 	None	<ul style="list-style-type: none"> Propranolol Nadolol Timolol Celiprolol 	<ul style="list-style-type: none"> Carvedilol Labetalol

Modified from Table 54.5 Physiologic Actions of β -Adrenergic Receptors In Douglas L. Mann MD, Douglas P. Zipes MD, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2014.

cu G_i

și activează NO, dar nu prin calea adenilil ciclază; pentru a reduce tonusul vascular (Tabelul 20.3).

Mecanism de acțiune și farmacologie

β -Blocantele exercită mai multe efecte cardioprotectoare. În ciuda acțiunii inhibării β_1 în blocarea vasodilatației coronariene mediată adrenergic, reducând astfel fluxul sanguin coronarian, inhibarea β_1 este cea mai importantă pentru tratarea anginei pectorale. Cu toate acestea, deoarece aproape toată perfuzia miocardică are loc în diastola, frecvența cardiacă mai lentă cu timpul de umplere diastolică mai lung îmbunătățește de fapt fluxul sanguin miocardic. În plus, prin reducerea debitului cardiac și prin inhibarea eliberării de renină din celulele juxtaglomerulare, β -blocantele scad tensiunea arterială, reducând astfel stresul sistolic al peretelui.^{34, 35}

β_1 -Blocantele selective devin mai puțin selective la doze mai mari și pot începe să blocheze β_2 -adrenoreceptorii din arborele traheobronșic provocând bronhospasm. Prin urmare, β -blocantele, chiar și β_1 -blocantele selective, sunt contraindicate la pacienții cu astm bronșic. Cu toate acestea, la doze convenționale, blocanții selectivi ai receptorilor β_1 nu sunt contraindicați la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) decât dacă există o componentă bronhospastică semnificativă. Mai mult, blocanții β_1 -selectivi trebuie utilizați cu grijă la pacienții cu boală arterială periferică, așa cum este descris în continuare.

Activitatea vasodilatatoare a unora dintre β -blocantele de generație mai nouă se realizează prin două căi: fie blocarea combinată a receptorilor β - și α -adrenergici (de exemplu, labetalol și carvedilol), fie activitate vasodilatatoare directă prin activarea NOS și eliberarea de NO (de exemplu, nebivolol). Carvedilolul poate, de asemenea, ameliora efectele ischemice miocardice prin inhibarea aderenței monocitelor la endoteliu, prin eliminarea radicalilor liberi de oxigen, protecția funcției endoteliale, vasodilatația directă și inhibarea oxidării lipoproteinelor de joasă densitate, încetinind astfel dezvoltarea plăcilor aterosclerotice. Nebivololul prezintă o selectivitate mai mare pentru receptorii β_1 -adrenergici decât alți β -blocante. Efectul vasodilatator, potențial al NO al nebivololului este unic în rândul β -blocantelor și, la doze sub 10 mg/zi, nu inhibă creșterea frecvenței cardiace observată în mod normal la efort.³⁶

β -Blocanții pot fi, de asemenea, clasificați în funcție de lipofilitatea și hidrofilitatea lor. β -Blocantele liposolubile (de exemplu propranolol, timolol, metoprolol, oxprenolol) sunt absorbiți complet de intestinul subțire, metabolizați de ficat și pot pătrunde în bariera hemato-encefalică. β -Blocantele solubile în

apă (de exemplu, atenolol, sotalol și nadolol) sunt absorbiți incomplet prin intestin și eliminați de rinichi. Există β -blocante (de exemplu, betaxolol, bisoprolol și pindolol) care sunt eliminate parțial de ficat și parțial de rinichi. Unele dintre efectele secundare ale β -blocantelor asupra sistemului nervos central, cum ar fi depresia și oboseala, au fost legate de lipofilitate, dar dovezile pentru aceasta sunt rare.

Efectele adverse ale β -blocantelor

β -Blocantele pot crește rezistența la insulină și pot predispuce pacienții la diabet zaharat incident. Într-o meta-analiză de rețea a 22 de studii clinice cu 143.153 de participanți care nu au avut diabet la randomizare, riscul de nou-apariție a diabetului a fost cel mai pronunțat cu diuretice și β -blocante (mai mult decât cu alte clase de agenți antihipertensivi), implicând un efect metabolic negativ al β -blocantelor.³⁷ β -Blocantele pot contribui la dezvoltarea diabetului zaharat prin creșterea în greutate (până la 1,2 kg într-un studiu), atenuarea eliberării de insulină mediată de receptorii β din celulele β pancreatice și scăderea fluxului sanguin prin microcirculație în țesutul muscular scheletic, ceea ce duce la scăderea sensibilității la insulină.^{38, 39}

Poate exista și o agravare de către unii, dar nu toți, β -blocantele controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat stabilit. În studiul GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives),³⁹ de diabetici nou tratați cu metoprolol au avut o creștere a hemoglobinei (Hgb) A1c, în timp ce tratamentul cu carvedilol nu a crescut Hgb A1c. Această constatare sugerează că nu toți β -blocantele au un efect la fel de advers asupra controlului diabetului. O atenție la pacienții diabetici este că β -blocantele pot masca tahicardia care semnalează hipoglicemia.⁴⁰

Rezistența la efort depinde, în parte, de funcționarea corectă a sistemului nervos simpatic. β -Blocanții pot șunca per toleranță la efort prin antagonizarea acestui efect. β -Blocantele pot, de asemenea, agrava simptomele depresive și pot induce disfuncții sexuale. Aceste medicamente au fost asociate cu fenomenul Raynaud și cu agravarea bolii arteriale periferice. β_2 -blocarea inhibă efectele vasodilatatoare ale catecolaminelor în vasele de sânge periferice și lasă neopozii receptorii constrictori (α -adrenergici), sporind astfel vasoconstricția. Boala arterială periferică severă, cu claudicație sau semne fizice de perfuzie periferică deficitară, trebuie privită ca o contraindicație la utilizarea β -blocantelor.⁴⁰⁻⁴²

Retragerea bruscă a β -blocantelor după administrarea prelungită poate duce la creșterea activității ischemice totale la pacienții cu angină cronică stabilă. β -Blocant cronic

terapia poate fi întreruptă în siguranță prin retragerea lentă a medicamentului, în mod treptat, pe parcursul a 2 până la 3 săptămâni. Dacă este necesară retragerea bruscă a **p**-blocantelor, pacienții trebuie instruiți să reducă efortul și să gestioneze episoadele de angină cu nitroglicerina sublinguală, înlocuind un antagonist de calciu sau utilizând ambele medicamente în asociere.⁴²

p-Blocantele nu trebuie prescrise pacienților cu bradycardie asociate cu bloc cardiac de gradul trei sau sindrom de sinus bolnav sau în feocromocitom netratat. Ele pot masca semnele clinice ale hipertiroidismului și pot precipita furtuna tiroidiană cu întreruperea bruscă a tratamentului.

Cele mai frecvente comorbidități citate pentru deținerea **p**-blocantelor la pacienții vârstnici după ischemie miocardică sunt BPOC și astmul.⁴³ Siguranța **p**-blocantelor la pacienții cu BPOC care nu prezintă bronhospasm semnificativ a fost demonstrată, dar utilizarea lor la pacienții cu BPOC și angină rămâne scăzută. Pacienții diagnosticați cu BPOC tind să fie tratați cu inhalatoare, în ciuda lipsei unor dovezi obiective de bronhospasm, inclusiv testarea funcției pulmonare. Pacienților nu trebuie să li se refuze beneficiile **p**-blocantelor dacă nu au bronhospasm semnificativ. Poate fi necesară întreruperea medicamentului la câțiva pacienți din cauza bronhoconstricției, dar, din literatura publicată, beneficiul potențial pare suficient de mare pentru a justifica asumarea acestui risc mic. Metoprololul, un **p**-blocant cardioselectiv cu un timp de înjumătățire scurt, s-a dovedit a fi sigur și eficient la pacienții cu BPOC și poate fi **p**-blocantul de elecție pentru inițierea terapiei.

p-Blocante si Cardioprotecție

Utilizarea **p**-blocantelor este recomandată la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă (SIHD) și fracție de ejeecție redusă și/sau antecedente de ischemie miocardică sau sindrom coronarian acut în ultimii 3 ani.

Rolul **p**-blocantelor în managementul pacienților cu IC cu fracție de ejeecție redusă este bine stabilit. Studiul de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă (MERIT-HF), la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă II până la IV New York Heart Association (NYHA), a arătat o reducere cu 34% a mortalității la pacienții tratați cu succinat de metoprolol față de placebo.⁴⁴ Studiul Carvedilol Propective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) a inclus pacienți cu o fracție de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) mai mică de 25%. Comparativ cu placebo, carvedilolul a redus riscul de mortalitate la 12 luni cu 38% și riscul de deces sau spitalizare pentru IC cu 31%.⁴⁵

p-blocant cu acțiune mai lungă, bisoprololul, a prezentat un beneficiu similar pe termen lung asupra supraviețuirii la pacienții cu IC. Studiul privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II)⁴⁶ a arătat o reducere cu 32% a mortalității de toate cauzele la pacienții tratați cu bisoprolol cu IC de clasă III sau IV NYHA cauzată de cardiomiopatie ischemică și nonischemică.

Deși toți acești trei agenți (metoprolol, carvedilol și bisoprolol) sunt benefice la pacienții cu IC, Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET)⁴⁷ a demonstrat o reducere a mortalității cu 17% mai mare în favoarea carvedilolului în comparație cu metoprolol XL, cu doze medii zilnice de 85 și, respectiv, 42 mg/zi. Ca rezultat al acestor studii, **p**-blocantele, în special metoprololul, carvedilolul și bisoprololul, sunt recomandate pentru tratamentul pe termen lung al pacienților cu angină și disfuncție sistolică a ventriculului stâng (LV).

Pe de altă parte, nu există dovezi suficiente pentru a susține **p**-blocantele pentru a preveni evenimentele coronariene la pacienții cu fracție de ejeecție normală și fără antecedente de ischemie miocardică simptomatică. Pacienții cu boală cardiacă

ischemică din registrul Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) ($n = 21.860$) au fost împărțiți în trei cohorte: antecedente de IM, boala coronariană (CAD) fără IM sau cei cu factori de risc CAD numai. Studiul nu a arătat nicio diferență semnificativă în rezultatul compozit primar al morții cardiovasculare, infarctului miocardic nefatal și accidentului vascular cerebral nefatal la pacienții cărora li s-a administrat **p**-blocante față de cei fără **p**-blocante pentru toate cele trei cohorte. Doar la cei cu IM recent (< 1 an), utilizarea **p**-blocantelor a fost asociată cu o incidență mai mică a rezultatului secundar, definit ca rezultatul primar plus spitalizarea pentru evenimente aterotrombotice sau o procedură de revascularizare.⁴⁸

p-Blocante si fibrilație atrială

În fibrilația atrială (FA) o frecvență ventriculară rapidă poate fi asociată cu angina. **P**-blocantele sunt bine stabilite ca agenți utili și eficienți pentru controlul ratei la pacienții cu FA. În timp ce **p**-blocantele s-au dovedit că îmbunătățesc rezultatele cardiovasculare în IC cu fracție de ejeecție redusă, această acțiune pare să fie atenuată în prezența FA. Într-o meta-analiză a patru studii care au înrolat pacienți cu IC, 1677 dintre aceștia cu FA jumătate au fost tratați cu **p**-blocant și jumătate cu placebo. La pacienții cu ritm sinusal a existat o reducere semnificativă a mortalității și a spitalizărilor pentru IC, dar nu și la cei cu FA.⁴⁹ În plus, în timp ce **p**-blocantele încetinesc predominant conducerea AV, ei nu prezintă proprietăți specifice de antifibrilație în atri. Astfel, nu există un efect semnificativ al administrării acute a unui **p**-blocant în a provoca conversia FA sau flutterul în ritm sinusal.⁵⁰

Concluzie

Activitățile anti-ischemice și antiaritmice ale **p**-blocantelor au făcut din această clasă de agenți, împreună cu nitrații, pilonul de bază al terapiei anginei. În general, blocanții selectivi **p1** sunt preferați. Exemple sunt tartratul de metoprolol (acțiune scurtă) sau succinatul (acțiune prelungită) și bisoprolol. Carvedilolul, un **p**-blocant cu activitate **-antagonistă**, și nebivololul, un **p**-blocant care generează și NO, se adaugă la beneficiile consacrate ale acestei clase excepționale de medicamente în ameliorarea anginei pectorale. **p**-Blocantele rămân standardul de îngrijire după episoade de ischemie miocardică și la pacienții cu IC cu fracțiune de ejeecție redusă. Cu toate acestea, în afară de acțiunile lor antianginoase și antihipertensive, există o lipsă de dovezi care să susțină utilizarea **p**-blocantelor la pacienții cu boală cardiacă ischemică cronică care au o fracție de ejeecție normală.⁸ Niciunul dintre studiile relevante nu a demonstrat un avantaj prognostic al **p**-blocantelor față de alte medicamente antianginoase pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare adverse. Studiile viitoare ar trebui să evalueze utilizarea **p**-blocantelor combinate cu alte terapii (de exemplu, antiplachetare, statine, nitrați, clase suplimentare de medicamente antihipertensive și PCI) la acești pacienți.

Blocante ale canalelor de calciu

Introducere

Acțiunile CCB asupra fluxului sanguin coronarian sunt complexe. Modificarea fluxului sanguin pe care o induc depinde de acțiunile lor în repaus față de efort, efectele asupra presiunii de perfuzie coronariană, modificări variabile ale cererii miocardice de oxigen, autoreglare a fluxului coronarian și efecte diferențiate asupra timpului de perfuzie diastolică.⁹

Clasificare

Pe baza structurii lor chimice, CCB se încadrează în următoarele grupe¹⁵ (Tabelul 20.4):

TABLE 20.4 Calcium Channel Blockers used for Ischemic Heart Disease

MANAGEMENT	GENERIC NAME (TRADE NAME)	USUAL DAILY DOSAGE (MG)	PEAK RESPONSE (HR)	DURATION OF RESPONSE (HR)	COMMON SIDE EFFECTS
IV	Dihydropyridines				
	Amlodipine (Norvasc)	5-10 qd	6-12	24	Headache, flushing, edema
	Felodipine (Plendil ER)	2.5 qd	2-5		
	Nifedipine GITS (Procardia XL)	30-90 qd	4-6		
	Nifedipine (Procardia, Adalat)	10-30 tid	0.1	4-6	Headache, hypotension, dizziness, flushing, edema
	Nicardipine (Cardene)	20-40 tid	0.5-2	8	
	Non-Dihydropyridines				
	Diltiazem (Cardizem)	60-120 tid	2.5-4	8	Hypotension, bradycardia, dizziness, flushing, edema
	Diltiazem CD (Cardizem CD)	240-280 qd	10	24	
	Verapamil (Calan, Isoptin)	80-120 tid	6-8	8	
	Verapamil SR (Calan SR, Isoptin SR)	120-240 bid	5	12-24	

bid, 2 times a day; CD, controlled diffusion; CR, controlled release; ER and XL, extended release; GITS, gastrointestinal therapeutic system; qd, once a day; SR, sustained release; tid, 3 times a day.

Modified from Weir MR, Hanes DS, Klassen DK, Wasser WG: *Antihypertensive therapy*. In Skorecki K, editor: Brenner and Rector's The Kidney, ed10, Philadelphia, 2016, Elsevier. Table 50.15.

1. Dihidropiridine (de exemplu, amlodipină, nifedipină, nicardipină, felodipină). Acestea acționează în principal asupra celulelor musculare netede vasculare arteriale pentru a dilata vasele, în consecință scăderea tensiunii arteriale.
2. Nondihidropiridine (împărțite în două subgrupe):
 - (a) Fenilalchilaminele (de exemplu, verapamilul) acționează în principal asupra celulelor cardiace și au efecte inotrope negative și efecte cronotrope negative. Au o acțiune vasodilatatoare mai mică decât dihidropiridinele și, prin urmare, provoacă mai puțină tahicardie reflexă.
 - (b) Benzotiazepinele (de exemplu, diltiazem) combină proprietățile dihidropiridinelor și fenilalchilaminelor. Prin exercitarea atât acțiunilor depresive cardiace, cât și vasodilatatoare, benzotiazepinele sunt capabile să reducă presiunea arterială fără a produce la fel de multă stimulare cardiacă reflexă ca și dihidropiridinele.

Mecanismul de acțiune

Influxul de calciu transmembranar are loc printr-un canal de calciu dependent de tensiune, format din patru subunități: α_1 , α_2 , α_p și α_v . Subunitatea α_1 este componenta dominantă a canalelor de calciu și constituie structura porilor pentru conducerea ionilor. Au fost raportate zece subunități α_1 diferite, fiecare cu o distribuție specifică și o conductanță ionică a canalelor sale. Aceste subunități distincte caracterizează proprietățile canalelor de calciu de tip L-, N-, T-, P-, Q- și R. Dintre aceste canale, tipul L este ținta principală pentru CCB. Canalul de calciu de tip L este responsabil pentru cuplarea contracției excitației a mușchiului scheletic, neted și cardiac. Canalele de calciu de tip L sunt de asemenea implicate în conducerea semnalului stimulatorului cardiac în inimă.⁵¹ Canalele de calciu de tip T prezintă proprietăți diferite de cele ale tipului L; sunt implicați în stimularea cardiacă și reglarea fluxului sanguin, dar nu și în contracția miocardică.

Toți antagoniștii de calciu provoacă dilatarea vaselor coronare epicardice și a vaselor de rezistență arterială. Vasodilația coronariană epicardică este mecanismul principal responsabil pentru efectul benefic al antagoniștilor de calciu în ameliorarea anginei vasospastice.

CCB în angină

CCB nondihidropiridinei reduc cererea miocardică de oxigen prin acțiunile lor negative inotrope și cronotrope. Se presupune, de asemenea, că CCB dihidropiridină îmbunătățesc biodisponibilitatea relativă a oxidului nitric al arterei coronare și

îmbunătățesc răspunsurile vasodilatatoare dependente de endotelium. Aceste acțiuni i-au determinat pe unii să postuleze că dihidropiridinele modifică favorabil istoria naturală a aterosclerozei. Nu este clar dacă un astfel de efect ar fi un efect farmacologic direct al CCB sau secundar efectului lor de scădere a tensiunii arteriale.

Toți antagoniștii canalelor de calciu au o eficacitate antianginoasă similară. Alegerea unui agent sau altuia se bazează în principal pe caracteristicile farmacodinamice, în special dacă se dorește sau nu un efect cronotrop negativ. Nondihidropiridinele reduc ritmul cardiac, contractilitatea și tensiunea arterială, scăzând astfel cererea miocardică de oxigen. Dihidropiridinele sunt vasodilatatoare coronariene și, de asemenea, reduc cererea miocardică de oxigen prin vasodilație periferică, scăzând astfel tensiunea arterială și reducând tensiunea peretelui miocardic.⁹

Alte Acțiuni

CCB dihidropiridină, dar nu și CCB fenilalchilamină, cresc activitatea fibrinolitica endogenă.⁵² Având în vedere modificările celulare marcate asociate cu pierderea transportului normal de calciu în vasele aterosclerotice, s-a propus ca CCB să încetinească progresia CAD în plus față de efectul favorabil al hemodinamicii. Studiile angiografice au arătat o reducere semnificativă a formării de leziuni atât la pacienții cu CAD documentat, cât și la modelele animale. Atât în studiile in vitro cât și in vivo, amlodipina a inhibat afectarea oxidativă a lipidelor.⁵³

Proliferarea și migrarea celulelor musculare netede sunt semne distinctive timpurii ale ateromului. Amlodipina inhibă proliferarea celulelor musculare netede în urma îmbogățirii în colesterol la concentrații cu câteva ordine de mărime mai mici decât cele necesare pentru inhibarea calciului. Astfel, amlodipina poate interfera cu anumite efecte adverse induse de colesterol, inclusiv modificări aterogene ale vaselor. În plus, factorul de necroză tumorală - α (TNF - α), o citokină care este crescută în ateroscleroză, mediază afectarea inflamatorie a pereților vaselor. Amlodipina a inhibat apoptoza endotelială indusă de TNF- α într-o manieră dependentă de doză.⁵³

Dovezi clinice pentru eficacitatea CCB în angina pectorală **Tratamentul eficient al anginei vasospastice**

CCB sunt eficiente în tratamentul anginei vasospastice. Într-un studiu, diltiazem (60 mg de două ori pe zi) a redus frecvența medie a episoadelor vasospastice timp de 72 de ore de la 43 la 5. Într-un alt studiu randomizat controlat cu placebo, pacienții au fost tratați fie cu 10 mg de amlodipină o dată pe zi, fie cu placebo o dată pe zi timp de 4 săptămâni. Rata episoadelor anginoase vasospastice și consumul de comprimate de nitroglicerina au scăzut semnificativ cu tratamentul cu amlodipină. ^{54, 55}

Cardioprotecție

Studii, inclusiv ACTION (Un studiu de boală coronariană care investighează rezultatul cu nifedipină) ⁵⁵ și CAMELOT (Comparația dintre amlodipină și enalapril pentru a limita apariția trombozei), ⁵⁶ au documentat că CCB sunt sigure și benefice pentru pacienții cu CAD. ACTION nu a susținut un efect benefic al nifedipinei asupra rezultatelor cardiovasculare. O analiză a subgrupului de pacienți cu angină pectorală și hipertensiune arterială concomitentă, totuși, a constatat că o formulare de doză cu eliberare prelungită a susținut concentrațiile sanguine de nifedipină timp de 24 de ore (sistemul terapeutic gastrointestinal de nifedipină), reducând semnificativ incidența combinată a mortalității de toate cauzele IM, angină refractară, accident vascular cerebral IC și revascularizare periferică de 13%. ⁵⁷

CAMELOT a comparat amlodipina sau enalaprilul cu placebo la pacienții normotensivi cu boală coronariană ($n = 1991$). Deși reducerea TA a fost similară în cele două grupuri de tratament activ, evenimentele cardiovasculare adverse au apărut mai puțin frecvent în grupul cu amlodipină decât în grupul cu enalapril. În comparație cu atenololul la pacienții cu hipertensiune și boală coronariană, verapamilul a cauzat mai puține apariții noi a diabetului zaharat, mai puține crize de angină și mai puțină depresie. ⁵⁶

Evaluarea prospectivă randomizată a efectelor vasculare ale studiului Norvasc (PREVENT) a fost un studiu multicentric de 3 ani, randomizat, controlat cu placebo, care a evaluat efectele amlodipinei asupra dezvoltării și progresiei leziunilor aterosclerotice în arterele coronare și carotide în rândul pacienților cu CAD. Terapia cu amlodipină a fost asociată cu încetinirea semnificativă statistic a progresiei aterosclerozei carotide, independent de modificările tensiunii arteriale și cu o morbiditate cardiovasculară redusă. ⁵⁸

Studiul de restenoză cu amlodipină a angioplastiei coronariene (CAPARES) a fost efectuat pe o populație de pacienți similară cu cea a studiului PREVENT. Amlodipina a redus semnificativ incidența PCI repetate și a evenimentelor clinice după PCI, fără a reduce pierderea luminală. ⁵⁹

Farmacocinetica

Farmacocinetica CCB de prima generație, inclusiv nondihidropiridinele verapamil și diltiazem, este similară. Chiar dacă medicamentele sunt aproape complet absorbite după ingerare, biodisponibilitatea lor imediată este compensată de metabolismul hepatic de prim pasaj. Debutul lor de acțiune este între 30 de minute și 2 ore, iar timpul de înjumătățire prin eliminare variază între 2 și 7 ore.

Pe de altă parte, CCB de a doua generație, cum ar fi dihidropiridina amlodipina, au un debut mai lent și o durată mai lungă de acțiune și un timp de înjumătățire prin eliminare mai lung. Aceste proprietăți reduc riscul de tahicardie reflexă și inotropie negativă, făcându-le astfel relativ sigure la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. T_{max} al amlodipinei este de 6 până

la 12 ore, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este de 35 până la 50 de ore. O durată mai lentă de acțiune poate fi obținută prin utilizarea medicamentelor cu formulări cu eliberare prelungită sau printr-un sistem terapeutic gastrointestinal, care este disponibil pentru nifedipină.

Interacțiunile CCB cu alte clase de medicamente

CCB nondihidropiridine interacționează cu alți agenți cronotropi sau inotropi negativi, în special **p**-blocante. În general, acestea nu ar trebui să fie co-scrise cu **p**-blocante, în special la pacienții cu disfuncție sau insuficiență ventriculară stângă.

CCB inhibă enzima citocromului hepatic CYP4A și pot crește nivelul de statine în sânge și a numeroase alte medicamente. Cimetidina și sucul de grapefruit pot crește nivelul eficient al CCB. Deoarece magneziul este un antagonist al calciului, suplimentele de magneziu pot îmbunătăți acțiunile CCB, în special nifedipina.

Efectele adverse ale CCB

Unul dintre efectele adverse potențiale ale utilizării CCB cu o durată scurtă de acțiune, cum ar fi nifedipina cu acțiune scurtă (20-40 de minute), este acela al riscului de mortalitate crescut la pacienții cu CAD. Motivele pentru acest efect includ o scădere abruptă a tensiunii arteriale, declanșând în mod reflex o activitate simpatică crescută și tahiaritmii.

Un CCB dihidropiridină poate fi adăugat la dozele optime de **p**-blocante și nitrați, cu un profil de siguranță acceptabil. Efectele secundare frecvente ale CCB sunt edem periferic, dureri de cap, amețeli și constipație. Edemul gleznei nu este secundar unei retenții crescute de sodiu, ci mai degrabă din dilatația arteriolară care produce o creștere a presiunii hidrostatice capilare. Cu CCB nondihidropiridine, brady cardia și blocul cardiac pot apărea la pacienții care au tulburări semnificative de conducere. Pentru pacienții cu disfuncție sistolică severă, CCB nondihidropiridină se pot agrava sau precipita IC congestivă. De asemenea, CCB pot suprima contracția sfincterului esofagian inferior și pot agrava boala de reflux gastroesofagian.

CCB-uri noi

CCB-urile cu activitate susținută și acțiune de blocare a canalelor de calciu de tip T/N ar putea oferi efecte mai benefice decât CCB-urile clasice și pot extinde utilitatea clinică a acestor agenți. Printre aceste noi CCB se numără benidipina, cilnidipina și efonidipina.

Benidipină

Benidipina poate fi mai eficientă în angina vasospastică decât alte CCB. O meta-analiză a comparat acțiunile benidipinei, amlodipinei, nifedipinei și diltiazemului singure sau în combinație asupra evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE) la pacienții cu angină vasospastică. Raportul de risc (HR) pentru apariția MACE a fost semnificativ mai mic pentru benidipină decât alte CCB, chiar și după corectarea caracteristicilor pacientului care ar fi putut afecta apariția MACE. Explicațiile posibile pentru acest rezultat cu benidipină sunt o producție mai mare de NO; conservarea nivelurilor de tetrahidrobiopterina, un cofactor esențial pentru NOS; și o mai mare vasoselectivitate. ⁵⁴

cilnidipină

Cilnidipina este un blocant dublu al canalelor de calciu de tip L, dependente de voltaj, în mușchiul neted vascular și canalele de calciu de tip N din terminalele nervoase simpatice care alimentează.

vasele de sânge. Efectele sale reno-, neuro- și cardioprotectoare au fost demonstrate în practica clinică și în studiile pe animale. Într-un studiu efectuat pe 2920 de pacienți hipertensivi, ciltinidipina plus un blocant al receptorilor de angiotensină au redus semnificativ frecvența cardiacă, în special la pacienții cu frecvență cardiacă inițială mai mare de 75 de bătăi pe minut. Într-un alt studiu, ciltinidipina a relaxat arterele prin antagonismul canalului de calciu și a crescut producția de NO prin creșterea NOS endotelială în artera toracică internă umană.⁶⁰

Efonidipină

Efonidipina blochează atât canalele de calciu de tip L, cât și de tip T. În modelele miocardice și vasculare animale izolate, efonidipina a exercitat efecte cronotrope și vasodilatatoare negative puternice, dar doar un efect inotrop negativ slab. Atât la modelele animale, cât și la pacienți, reducerea tensiunii arteriale a fost însoțită de tahicardie reflexă lipsă sau minimă. Rezultatul a fost îmbunătățirea echilibrului miocardic de oxigen și menținerea debitului cardiac. Astfel, efonidipina, un CCB dublu de tip L și T, pare a fi promițător ca un medicament antihipertensiv și antianginos cu efecte de protecție a organelor în inimă și rinichi.⁶¹

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor angiotensinei

Introducere

În timp ce nici inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și nici blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) nu sunt de obicei considerați ca medicamente antianginoase în sine, ei sunt incluși aici deoarece acțiunile lor antiarteriosclerotice, antiaterogene și vasodilatatoare ar avea un impact clar asupra severității și frecvenței atacurilor de angină pectorală.

Inhibitorii ECA sunt eficienți în reducerea evenimentelor coronariene la pacienții cu risc ridicat și sunt recomandați pentru luare în considerare la pacienții cu hipertensiune arterială, diabet, boală renală cronică (IRC) și după ischemie miocardică. S-a dovedit că previn și îmbunătățesc atât IC ischemică, cât și progresia IRC. Atunci când sunt combinați cu diuretice tiazidice, inhibitorii ECA reduc incidența accidentului vascular cerebral recurent.⁶²

Farmacologie și farmacodinamică

Celulele endoteliale sunt mediatori majori ai procesului în mai multe etape de ateroscleroză, iar nivelurile locale de angiotensină II și bradykinină sunt cruciale pentru funcționarea acestor celule. ACE convertește hormonul angiotensina I în angiotensina II activ vasoconstrictor și accelerează, de asemenea, degradarea metabolică a bradikininei. Au fost identificați patru receptori de angiotensină II, AT₁₋₄. Receptorii AT₁ mediază vasoconstricția, sinteza și secreția de aldosteron, hipertrofia cardiacă și proliferarea mușchiului neted vascular. Subtipul receptorului AT₂ este mai puțin bine caracterizat, dar există dovezi pentru rolul său în dezvoltarea țesutului fetal, inhibarea diferențierii celulare, apoptoză și posibil vasodilație. Receptorii AT₃ și AT₄ sunt și mai puțin bine caracterizați, dar nu par să afecteze calibrul vascular și, în orice caz, au ca ligand angiotensina IV, un metabolit al angiotensinei II, și nu angiotensina II în sine.

Peste 90% din ACE se găsește în țesuturi, doar 10% în formă solubilă în plasmă. Supraexprimarea ACE tisulară în CAD perturbă echilibrul angiotensină II/bradikinină, ducând la disfuncția endotelială. Inhibitorii ECA reduc producția de angiotensină II, care previne vasoconstricția, reduce moleculele de adeziune și factorii de creștere, scade stresul oxidativ și previne apoptoză. O scădere concomitentă a degradării

bradikininei ca urmare a inhibării ECA contribuie la vasodilație și la o acțiune antiapoptotică.

Studii clinice clasice ale inhibitorilor ECA în boala coronariană stabilă

Inhibitorii ECA nu sunt considerați a fi terapia primară pentru angina pectorală; nu reduc imediat frecvența sau severitatea crizelor de angină. Cu toate acestea, mai multe studii clinice au stabilit inhibitorii ACE, BRA și, în IC ischemică, antagoniștii aldosteronului, ca terapie adjuvantă esențială la mulți pacienți cu boală coronariană și angină pectorală. Modul lor de acțiune este de a reduce impactul advers al angiotensinei II sau aldosteronului asupra inimii și sistemului vascular, ceea ce duce la îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare.

În studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), care a inclus 80% dintre subiecții cu antecedente de IC și o treime cu diabet zaharat, tratamentul cu ramipril față de placebo a produs o reducere cu 22% a punctului final compozit al morții cardiovasculare, ischemiei miocardice și accidentului vascular cerebral în cohorta tratată cu ramipril. A existat, de asemenea, o reducere semnificativă a agravării anginei (23,8% vs. 26,2%, raportul de risc 0,89, 95% CI 0,82-0,96, $p < 0,004$).¹⁰ În studiul EUROPA, 12 218 pacienți au fost randomizați pentru a primi inhibitorul ECA perindopril sau placebo. Tratamentul cu perindopril (doză țintă, 8 mg pe zi) a fost asociat cu o reducere de 20% a riscului relativ la obiectivul final compus de deces cardiovascular, ischemie miocardică sau stop cardiac ($p < 0,003$).¹¹

Studiul Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) a testat ipoteza că quinaprilul 20 mg pe zi ar reduce evenimentele ischemice (moarte cardiacă, stop cardiac resuscitat, ischemie miocardică non fatală, bypass coronarian, angioplastie coronariană sau spitalizare pentru angină pectorală) și progresia angiografică a IC sistolică stângă la pacienții fără IC ventriculară stângă. O incidență similară (38%) a evenimentelor ischemice a apărut în grupurile cu quinapril și placebo.⁶³ Pacienții din studiul privind prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (PEACE) au prezentat CAD stabil, angină pectorală (70% dintre subiecți) și funcție ventriculară stângă normală sau ușor redusă și au fost randomizați la trandolapril sau placebo. Nu s-a găsit nicio diferență între grupuri în ceea ce privește incidența obiectivului primar compus al morții cardiovasculare, ischemiei miocardice sau revascularizării arterei coronare. Anchetatorii au concluzionat că inhibitorii ECA ar putea să nu fie necesari ca terapie de rutină la pacienții cu boală cardiacă ischemică cu risc scăzut, cu funcție ventriculară stângă păstrată, în special cei care au primit tratament intensiv cu revascularizare și agenți hipolipemianți.⁶⁴

Astfel, două studii ample la pacienți cu risc cardiovascular ridicat (HOPE și EUROPA) au arătat efecte de protecție cardiovasculară ale inhibitorilor ECA, iar două studii la pacienți cu risc cardiovascular scăzut (QUIET și PEACE) nu au demonstrat. Într-o meta-analiză din 2009 a inhibării ECA versus blocarea receptorului de angiotensină, Baker și colab.⁶⁵ a revizuit nouă studii și a concluzionat că adăugarea unui inhibitor ECA la un regim standard la pacienții cu boală cardiacă ischemică și funcție ventriculară stângă păstrată a redus mortalitatea totală și ischemia miocardică nonfatală în detrimentul sincopei și tusei ușor crescute. Toate studiile cu inhibitori ai ECA, cu excepția a două, au găsit semnificativ mai puține evenimente cardiace recurente folosind diferiți agenți. Cele mai multe studii au inclus puține femei (11-43%) și pacienți vârstnici

(vârsta medie 57 până la 67 de ani). Nu a fost clar dacă beneficiul asociat inhibitorilor ECA a fost un efect de clasă. În ciuda acestor limitări ale studiului, utilizarea mai largă a inhibitorilor ECA a fost susținută la pacienții cu boală cardiacă ischemică și funcție ventriculară stângă păstrată.

Un mecanism sugerat pentru acțiunea benefică asupra rezultatelor cardiovasculare a inhibitorilor ECA la pacienții cu CAD stabilă și angină pectorală este reducerea tensiunii arteriale. Cu toate acestea, reducerea tensiunii arteriale a fost destul de modestă în HOPE (3/2 mm Hg) și EUROPA (5/2 mm Hg). Există acum unele dovezi dintr-un substudiu EUROPA pentru un mod alternativ de acțiune al inhibitorilor ECA. S-a constatat că serul de la pacienții cu IC reduce semnificativ expresia și activitatea proteinei eNOS în mod semnificativ față de cea a controalelor sănătoase ($p < 0,01$), cel mai probabil ca rezultat al reglării ACE a țesutului. Un an de tratament cu perindopril a preregulat expresia și activitatea proteinei eNOS. În plus, factorul von Willebrand, apoptoza endotelială, angiotensina II tisulară și factorul de necroză tumorală au fost toate crescute la pacienții cu IC și inversate de perindopril. ⁶⁶ Astfel, perindoprilul normalizează echilibrul angiotensină II/bradikinină, reduce inflamația și previne apoptoza endotelială. Nu știm dacă această activitate este unică pentru perindopril sau este un efect de clasă al inhibitorilor ECA și dacă aceasta este unică la pacienții cu IC ischemică sau generalizabilă la toți pacienții cu CAD și angină pectorală stabilă.

Cu toate acestea, niciun studiu nu a încercat să evalueze dacă un inhibitor ECA a scăzut sau nu frecvența și severitatea anginei pectorale ca rezultat primar, până la studiul Quinapril Anti-ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR), ⁶⁷ un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele. Subiecții ($n = 336$), cu angină stabilă, dar fără disfuncție ventriculă stângă sau IM recent, au fost randomizați pentru a primi quinapril sau placebo pentru un total de 16 săptămâni. Variabilele măsurate au fost modificările electrocardiografice induse de efort, Chestionarul Seattle Angina și monitorizarea ECG ambulatorie. Nu au existat diferențe între subiecții tratați cu quinapril față de placebo în ceea ce privește timpul de inducere a unei depresii de 1 mm a segmentului ST în timpul unui test pe bandă de alergare, în valoarea medie pentru cele cinci scoruri ale Chestionarului pentru angina pectorală Seattle sau în numărul de episoade ischemice observate pe ECG ambulator.

Astfel, inhibitorii ECA nu trebuie considerați ca terapie primară pentru angina pectorală în sine. Cu toate acestea, există dovezi abundente care susțin utilizarea lor pentru a reduce - rezultatele adverse cardiovasculare la pacienții cu boală cardiacă ischemică, în special dacă pacienții au hipertensiune arterială, - disfuncție ventriculă stângă sau IC, au avut un IM anterior sau au diabet sau IRC.

Blocanți ai receptorilor de angiotensină în boala coronariană stabilă

S-a demonstrat că mai multe ARB reduc incidența sau severitatea evenimentelor de boală cardiacă ischemică, progresia bolii renale în diabetul zaharat de tip 2 și evenimentele cerebrovasculare. ARB sunt adesea considerate a fi o terapie alternativă la persoanele cu boli cardiovasculare care sunt intoleranți la inhibitorii ECA.

Studiul în curs de desfășurare cu Telmisartan în monoterapie și în combinație cu Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) a randomizat 25.620 de pacienți cu boală vasculară sau diabet cu risc crescut (dintre care 74% aveau antecedente de CAD) la inhibitorul ECA ramipril (10 mg/zi), telmisartanul ARB (80 mg/zi în combinație cu aceste două medicamente). Deși nu este rezultatul primar sau secundar

prespecificat, autorii au înregistrat agravări sau angine noi. Nu a existat nicio diferență între ramipril, telmisartan și combinație în ceea ce privește incidența acestei măsuri de rezultat. ⁶⁸

În studiul de evaluare randomizat la Telmisartan la subiecții intoleranți la ACE cu boală cardiovasculară (TRANSCEND), pacienții cu boli cardiovasculare sau diabet cu afectare a organelor terminale au fost randomizați pentru a primi telmistartan (80 mg pe zi) sau placebo. Pacienții cu IC au fost excluși de la TRANSCEND. Compoziția deceselor cardiovasculare, ischemiei miocardice non-fatale și accidentului vascular cerebral a apărut la 13% dintre pacienții tratați cu telmisartan față de 14,8% din grupul placebo ($p = 0,048$) și mai puțini pacienți din grupul cu telmisartan au avut o spitalizare cardiovasculară (30,3% vs 33%; $p = 0,025$). Cercetătorii au concluzionat că telmisartanul a exercitat beneficii modeste asupra obiectivului final al morții cardiovasculare, ischemiei miocardice și accidentului vascular cerebral. ⁶⁹

În studiul „Valsartan” în infarct miocardic acut (VALIANT), valsartanul ARB a avut efecte similare cu cele ale inhibitorului ECA captopril în reducerea obiectivelor evenimentelor cardiovasculare. Combinația dintre ARB și inhibitorul ECA a produs o creștere a evenimentelor adverse fără beneficii incrementale pentru evenimentele cardiovasculare. ⁷⁰ Valsartan Antihipertensiv Utilizare pe termen lung Evaluare (VALUE) a fost un studiu de pacienți cu hipertensiune arterială și risc cardiovascular ridicat. Rata unui rezultat compozit care a inclus ischemia miocardică și IC la pacienții tratați cu valsartan a fost similară cu cea observată pentru amlodipină CCB. ⁷¹ Cu toate acestea, au existat diferențe importante în controlul tensiunii arteriale în etapele incipiente ale studiului VALUE (o diferență semnificativă a tensiunii arteriale în favoarea amlodipinei) care ar putea avea rezultate confuze pentru ischemia miocardică și în special accidentul vascular cerebral. ⁷²

Au existat, de asemenea, unele studii ARB cu rezultate negative. Într-unul, studiul OPTimal în infarctul miocardic cu antagonistul angiotensinei II Losartan (OPTIMAAL), nu au fost prezentate rezultate cardiovasculare benefice. ⁷³ Lipsa beneficiului la pacienții cu IM complicat poate fi atribuită dozelor inadecvate de losartan.

Deși ARB-urile pot fi înlocuite la pacienții cu intoleranță la inhibitorii ECA, sunt necesare mai multe studii ale BRA la pacienții cu boală cardiacă ischemică.

Recomandări ghid pentru inhibitorii ECA și BRA

Cele mai recente ghiduri pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă conțin următoarele recomandări privind rolul inhibitorilor ECA și BRA la pacienții cu angină cronică stabilă: ⁷³ clasa I:

1. Inhibitorii ECA trebuie prescriși la toți pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă care au, de asemenea, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fracțiune de ejeție a ventriculului stâng de 40% sau mai puțin sau CKD, cu excepția cazului în care sunt contraindicate. (Nivel de evidență: A)
2. ARB-urile sunt recomandate pacienților cu SIHD care au hipertensiune arterială, diabet zaharat, disfuncție sistolică VS sau CKD și au indicații pentru, dar sunt intoleranți la, inhibitorii ai ECA. (Nivel de dovezi: A)

clasa IIa:

1. Tratamentul cu un inhibitor ECA este rezonabil atât la pacienții cu SIHD, cât și la alte boli vasculare. (Nivel de dovezi: B)
2. Este rezonabil să se utilizeze ARB la alți pacienți care sunt intoleranți la inhibitorii ECA. (Nivel de dovezi: C)

IV Ranolazina

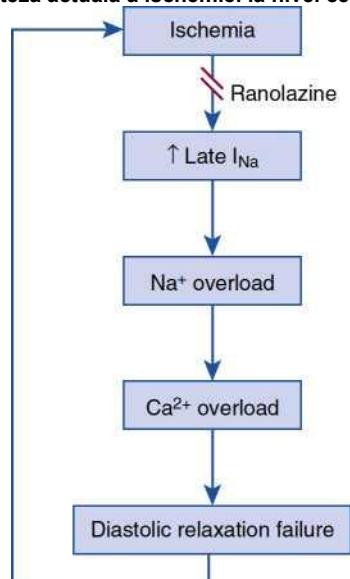
Mecanismul de acțiune

Ranolazina este un medicament eficient antianginos și anti-ischemic care îmbunătățește funcția diastolică a ventriculului stâng fără a modifica hemodinamica globală.⁷⁴ Studiile timpurii s-au concentrat pe proprietățile inhibitoare ale ranolazinei în ceea ce privește oxidarea acizilor grași, care are loc în condiții de repaus nonischemic. Prin deplasarea producției de adenosin trifosfat (ATP) de la oxidarea acizilor grași („oxidarea parțială a acizilor grași”) către oxidarea carbohidraților, ranolazina reduce cererea miocardică de oxigen fără a împiedica funcția diastolică.⁷⁵

Studiile mai recente se întrebă dacă un beneficiu clinic al ranolazinei este capacitatea de a inhiba oxidarea acizilor grași și oferă explicații alternative pentru eficacitatea acesteia.⁷⁶ Cercetătorii raportează că funcția cardiacă se îmbunătățește în prezența a mai puțin sau egală cu 20 g M/L de ranolazina, în timp ce inhibarea oxidării acizilor grași necesită concentrații mai mari de medicament (inhibare de 12% la 100 g M/L). Acum se crede că acțiunea anti-ischemică a ranolazinei este mediata de inhibarea curentului de sodiu întârziat (I_{Na}^+) prin membranele miocitelor cardiace, rezultând o supraîncărcare intracelulară redusă de Ca^{2+} .

Activarea rapidă a canalelor membranare de sodiu determină depolarizarea miocitelor cardiace, ducând la acumularea temporară intracelulară de sodiu (Fig. 20.2). Contrakția miocardică urmează eliberarea ionilor de calciu (Ca^{2+})

Ipoieza actuală a ischemiei la nivel celular



SMOCHIN. 20.2 Mecanismul de acțiune al ranolazinei. Ipoteza actuală a unora dintre efectele ischemiei miocardice. Un curent de sodiu tardiv sporit determină supraîncărcare intracelulară cu Na^+ , care crește calciul intracelular prin schimbătorul Na^+/Ca^{2+} . Supraîncărcarea celulară de calciu determină o creștere a tensiunii diastolice a ventriculului stâng. Lucrările contractile miocardice, consumul de oxigen și compresia spațiului vascular în timpul diastolei pot deveni anormal de crescute, exacerbând ischemia. Ranolazina inhibă curentul tardiv I_{Na}^+ . (Referințe: Ju YK, Saint DA, Gage PW. Hipoxia crește curentul persistent de sodiu în miocitele ventriculare de șobolan. J Physiol. 1996;497(pt 2):337-347; Murphy E, Perlman M, London RE, Steenbergen C. Amiloride delays the ischemia-induced Ca²⁺ release in calcium-induced Circ. 1991; 68: 1250-1258.; Jansen MA, van Emous JG, Nederhoff MG, van Echteld CJ.

din reticulul sarcoplasmatic, care induce legarea actinei și miozinei. Ranolazina acționează asupra canalelor tardive I_{Na}^+ . În miocitele normale în repaus, unde contribuția curentului de sodiu întârziat în interior este minimă, ranolazina exercită un efect redus.⁷⁷⁻⁷⁸ Canalele I_{Na}^+ tardive sunt supraexprimate în prezența stărilor hipoxice cauzate de ischemie. Medicamentul îmbunătățește disfuncția diastolică regională a ventriculului stâng și ischemia segmentară prin inhibarea supraîncărcării intracelulare de Ca^{2+} . Stările patologice precum ischemia miocardică, hipertrofia ventriculară stângă și IC pot provoca leziuni celulare din cauza excesului de Ca^{2+} citosolic. Supraîncărcarea cu Ca^{2+} a celulelor miocardice crește riscul de aritmie și generează tensiune intramiocardică diastolică mai mare, consumând oxigen în exces. Forțele diastolice mai mari comprimă vasele de sânge, reducând fluxul sanguin și livrarea de oxigen către miocard.⁷⁹

Efectele ranolazinei par să apară regional la segmentele miocardice ischemice, mai degrabă decât pe întregul miocard. Întrerupând „cascada ischemică”, care începe cu disfuncția diastolică regională, ranolazina reduce consumul de oxigen în celulele ischemice, depimarea segmentului ST indusă de efort și angina pectorală. Prin această perturbare a cascadei ischemice, ranolazina normalizează relaxarea musculară diastolică și păstrează echilibrul oxigenului miocardic și perfuzia sângelui.

Farmacologie

Farmacocinetica ranolazinei nu este afectată de gen, diabet zaharat sau IC congestivă, iar concentrațiile nu sunt afectate de aportul alimentar. Nivelurile plasmatiche maxime apar la 4 până la 6 ore după o doză orală, cu o biodisponibilitate de 50% până la 55%. Medicamentul este eliminat de enzimele hepatice CYP3A4 (70-85%) și CYP2D6 (10-15%) și este, de asemenea, un substrat al glicoproteinei P, o proteină transportoare de membrană exprimată pe scară largă.

Deoarece ranolazina prelungește intervalul QT, este contraindicată la pacienții cu sindrom QT lung congenital sau dobândit sau care iau medicamente precum chinidina, sotalolul și agenții antiaritmici care prelungesc intervalul QT. Trebuie să se obțină un ECG la momentul inițial și să fie urmărit pentru a evalua efectul medicamentului asupra intervalului QT. Aceasta pare să nu fie proaritmică; dimpotrivă, există unele date că ranolazina este antiaritmică.

Clearance-ul ranolazinei este redus în cazul insuficienței renale, iar pacienții diabetici cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape. Ranolazina este contraindicată în insuficiența renală severă sau în insuficiența hepatică moderată până la severă.

Cele mai frecvente efecte adverse raportate au fost greața, durerile de cap, amețelile și constipația. La doze foarte mari de până la 2000 mg/zi pot apărea sincope și hipotensiune posturală din cauza blocării receptorilor -adrenergici.

Interacțiuni clinice medicament-medicament de importanță

Ranolazina prezintă un risc de interacțiuni medicament-medicament prin intermediul enzimelor citocromului P450. Medicamentul este contraindicat la pacienții care primesc inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, inhibitori de protează HIV, claritromicină) sau inductori ai CYP3A (rifampină, rifabutină, rifapentin, fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, diltiazem). Paroxetina poate crește concentrațiile plasmatiche de ranolazina cu un factor de 1,2 din cauza inhibării CYP2D6. Ranolazina aproape că poate dubla nivelul simvastatinului, deoarece este un inhibitor ușor al CYP3A4 și CYP2D6. Verapamilul poate crește nivelul de ranolazina de până la trei ori. Nivelurile de digoxină pot crește de 1,4 până la 1,6 ori din cauza competiției dintre glicoproteina

P de către ranolazină.

Dovezi pentru eficacitatea antianginoasă

MARISA

Studiul MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) a fost un studiu dublu-orb, încrucișat, al ranolazinei cu eliberare susținută în trei doze diferite: 500 mg, 1000 mg sau 1500 mg și placebo, fiecare administrată de două ori pe zi timp de 1 săptămână la 191 pacienți cu risc crescut de exerciții fizice cu risc crescut la 191 de pacienți cu exerciții fizice cu risc crescut. durata, timpul până la angină și timpul până la depresia de 1 mm a segmentului ST la toate dozele cu o îmbunătățire mai mare la doze mai mari.⁸⁰

CARISA

În studiul CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) 823 de subiecți au fost randomizați în trei grupuri: ranolazina; o altă terapie antianginoasă (atenolol, amlodipină sau diltiazem) în combinație cu ranolazina; și, placebo. După 12 săptămâni, creșterea medie a duratei efortului la minim a fost semnificativ mai mare pentru subiecții tratați cu ranolazina decât pentru subiecții tratați cu placebo. Timpul până la angină și ischemie (depresie ST de 1 mm) a crescut. S-a observat, de asemenea, o reducere semnificativă a frecvenței -episoadelor anginoase și utilizarea nitrailor sublinguali.⁸¹

MERLIN

Într-un substudiu al pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST și angină cronică anterioară, din studiul MERLIN-TIMI 36 (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST), ranolazina a fost raportată că reduce nevoia de agravare a anginei pectorale (HR 0,77), ischemie recurentă și îmbunătățirea duratei efortului în timpul unui test standard de toleranță la efort, folosind protocolul Bruce. Cu toate acestea, ranolazina nu a fost eficientă în reducerea ratei compoziției deceselor cardiovasculare și IM. Astfel, studiul MERLIN nu a susținut utilizarea ranolazinei în sindromul coronarian acut, dar a adăugat la datele de siguranță anterioare și a oferit sprijin suplimentar pentru ranolazina ca terapie anti-anginoasă în angina pectorală cronică.⁸²

ERICA

În ERICA (Eficacitatea Ranolazinei în angina cronică), un studiu randomizat, controlat cu placebo, anchetatorii au înrolat 565 de pacienți cu CAD stabilă și atacuri de angină pectorală recurente (< trei atacuri într-o săptămână) tratați cu amlodipină la o doză de 10 mg pe zi, cu sau fără nitrați cu acțiune prelungită. Ranolazina a fost administrată într-o doză de 500 mg de două ori pe zi timp de 1 săptămână, apoi titrată la 1000 mg de două ori pe zi timp de 6 săptămâni. Pentru subiecții din grupul cu ranolazina, cercetătorii au raportat o reducere semnificativă a atacurilor de angină pectorală, nicio modificare semnificativă a tensiunii arteriale sau a ritmului cardiac și tolerabilitate bună; fără sincopă.⁸³

TERISA

TERISA (Evaluarea diabetului de tip 2 la subiecții cu angină cronică stabilă) a evaluat eficacitatea ranolazinei asupra frecvenței anginei și a utilizării nitroglicerinei sublinguale la 949 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, CAD și angină cronică stabilă în ciuda tratamentului. TERISA a fost un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 8 săptămâni. În ultimele 6 săptămâni, numărul de episoade de angină pectorală într-o săptămână a fost semnificativ mai mic la pacienții tratați cu ranolazina decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo și nu a existat nicio diferență în ceea ce privește incidența reacțiilor adverse grave între grupurile tratate cu ranolazina și placebo.⁸⁴

RWISSE

Spre deosebire de rezultatele studiilor menționate anterior, rezultatele studiului Treatment With Ranolazine in Microvascular Coronary Dysfunction: Impact on Angina Myocardial Ischemia (RWISSE) au arătat că ranolazina nu a fost eficientă pentru angina asociată cu disfuncția microvasculară miocardică. Acesta a fost un studiu cu ranolazina orală 500 până la 1000 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, comparativ cu placebo și angină măsurată prin Seattle Angina Questionnaire (SAQ) și SAQ-7 (coprimare), angina pectorală (secundară), -indicele de rezervă de perfuzie miocardică de stres, umplerea diastolică și calitatea vieții. Dintre 128 de subiecți (96% femei), nu au fost observate diferențe de tratament în ceea ce privește rezultatele, cu excepția faptului că ranolazina a fost asociată cu o scădere a frecvenței cardiace de stres.⁸⁵

Concluzie

Rezultatele studiilor clinice arată că ranolazina îmbunătățește parametrii testului de efort (durata totală, timpul până la angină și timpul până la deprimarea segmentului ST) și reduce episoadele de angină și consumul de nitrați în rândul pacienților cu angină cronică stabilă din cauza CAD. Ranolazina este eficientă ca monoterapie și, de asemenea, atunci când este adăugată la terapiile farmacologice antianginoase tradiționale, ca parte a îngrijirii obișnuite pentru angina pectorală stabilă cronică. Medicamentul pare să aibă un profil de siguranță favorabil, ceea ce îl face o alternativă atractivă pentru pacienții care nu pot tolera p-blocante sau CCB. Datele disponibile sugerează că ranolazina ar trebui luată în considerare pentru pacienții care prezintă -simptome anginoase persistente, în ciuda utilizării medicamentelor antianginoase tradiționale.

Ivabradina

Introducere

Ivabradina, primul membru al unui grup de agenți de scădere a frecvenței cardiace specifice, a fost aprobată de Agenția Europeană pentru Medicamente în 2005 pentru angina pectorală stabilă simptomatică și în 2012 pentru IC cronică la pacienții cu frecvență cardiacă crescută.⁸⁵ Ivabradina a fost aprobată de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) în 2015 pentru a reduce riscul de spitalizare pentru agravarea IC la pacienții cu IC stabilă, simptomatică, cronică. Utilizarea ivabradinei este limitată la pacienții cu FEVS mai mică de 35% care se află în ritm sinusal cu o frecvență cardiacă în repaus mai mare de 70 de bătăi pe minut și fie nu primesc un p-blocant din cauza unei contraindicații, fie primesc doze maxim tolerate de p-blocant.

Reducerea frecvenței cardiace este o strategie recunoscută pentru prevenirea ischemiei miocardice și a anginei pectorale la pacienții cu CAD stabilă. O frecvență cardiacă crescută crește sarcina mecanică pe peretele arterial și este asociată cu disfuncție endotelială și rigiditate arterială crescută. Aceste consecințe ale frecvenței cardiace crescute pot fi aterogene.⁸⁶ Scăderea ritmului cardiac conferă numeroase beneficii fiziologice și fiziopatologice. Printre acestea se numără reducerea necesarului miocardic de oxigen prin reducerea sarcinii de muncă cardiace și creșterea aportului miocardic de oxigen datorită prelungirii diastolice⁸⁷⁻⁸⁸ (Fig. 20.3).

Acțiuni farmacologice

Reducerea ritmului cardiac

Ivabradina blochează canalele f transmembranare și întrerupe fluxul de curenți I_f ion. Această blocare și întrerupere prelungesc depolarizarea diastolică și declanșarea lentă a nodului sinoatrial, care la rândul său scade ritmul cardiac într-o manieră dependentă

de doză. La pacienții cu angină stabilă, ivabradină în doze de 2,5 mg,

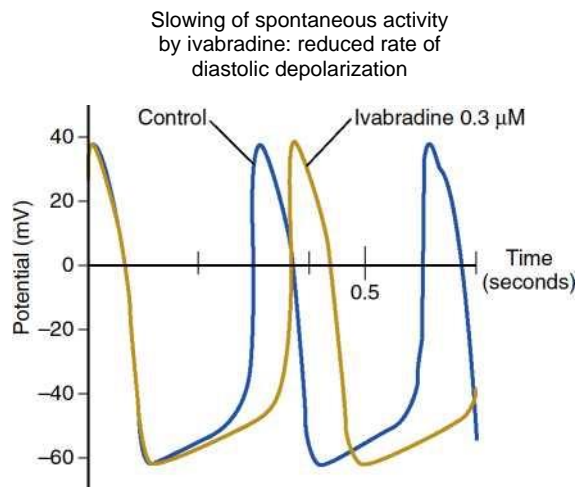


FIG. 20.3 Action of ivabradine on the sinoatrial node. Slowing of the spontaneous activity of the sinoatrial node by ivabradine. The I_f current is an inward Na^+/K^+ current that activates pacemaker cells of the sinoatrial node. Ivabradine selectively inhibits the hyperpolarization-activated, mixed Na^+/K^+ inward I_f current, which decreases rest and exercise heart rate and responsiveness. (Modified from Nawarskas JJ, et al. *Ivabradine: a unique and intriguing medication for treating cardiovascular disease*. *Cardiol Rev*. 2015;23:4:201-211.Fig. 3.)

IV

5 mg și 10 mg de două ori pe zi au redus frecvența cardiacă în repaus cu aproximativ 7, 12 și, respectiv, 18 bătăi pe minut. Specificitatea ivabradinei pentru curentul I_f asigură că medicamentul nu exercită niciun efect direct asupra contractilității miocardice, repolarizării ventriculare sau conducerii intracardiacă (Fig. 20.3).⁸⁷

Funcție endotelială îmbunătățită și conformitate vasculară S-a demonstrat că ivabradina reduce stresul oxidativ, protejează și îmbunătățește funcția endotelială, reduce formarea plăcii aterosclerotice și păstrează complianța aortică la șoareci. Nu au fost observate interacțiuni funcționale cu canalele de calciu sau mecanisme intracelulare care reglează reactivitatea celulelor musculare netede. Prin urmare, efectele benefice asupra funcției endoteliale au avut loc fără a modifica contractilitatea celulelor musculare. Un studiu clinic a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcției ventriculare stângi și a elasticității aortei la pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă.⁸⁸

Eficacitatea ivabradinei în terapia anginei pectorale

ASSOCIATE (evaluarea eficacității și siguranței antianginoase a asocierii inhibitorului de curent I_f ivabradină cu un p -blocant)⁸⁹ a verificat siguranța și eficacitatea p -blocantelor și ivabradinei administrate concomitent la pacienții cu angină stabilă. Ivabradina a redus semnificativ HR de repaus și de efort, cu îmbunătățirea capacității de efort (durata totală a efortului, timpul până la limitarea anginei, debutul anginei și depresia de 1 mm a segmentului ST, toate cu $p < 0,05$).

Rezultate similare au fost raportate în REDUCERE (reducerea ritmului cardiac în tratamentul anginei stabile cu ivabradină); au existat mai puține episoade de angină pectorală la ivabradină la pacienții cu vârsta peste 80 de ani.⁸⁶

SUPLIMENTARE (eficacitatea zilnică practică și siguranța Procoralan în combinație cu p -blocante) a fost o evaluare de 4 luni a ivabradinei studiată la pacienții cu angină stabilă sub tratament cu p -blocante de fond. Într-o analiză *post-hoc* subgrup, beneficiile ivabradinei au fost consistente, indiferent dacă

pacienții au primit sau nu intervenție percutanată.⁸⁸

Rezultate pe termen lung

Rezultatele pe termen lung au fost mixte. În SHIFT (Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure) a existat o reducere a riscului de deces cardiovascular și de spitalizare datorită agravării IC și îmbunătățirii calității vieții la pacienții cu IC cronică.⁹⁰

FRUMOS (evaluarea morbidității-mortalității ivabradinei inhibitorului I_f la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă),⁹¹ în timp ce s-a documentat îmbunătățirea indicelui de volum final-sistolic al ventriculului stâng după 12 luni, nu a găsit nicio îmbunătățire a rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și CAD stabilă, nici în rezultatul compozit primar (moarte cardiovasculară sau internare pentru IC nou debut sau agravare). În ceea ce privește efectele adverse, substudiul BEAUTIFUL Holter a arătat că ivabradina nu a avut efecte adverse semnificative de ritm. În plus, în SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease),⁹² ivabradina nu numai că nu a reușit să scadă semnificativ obiectivul principal (compozit de deces din cauze cardiovasculare sau IM nonfatal), dar a fost asociată cu bradicardie simptomatică și asimptomatică și o incidență crescută a FA.

Efecte adverse

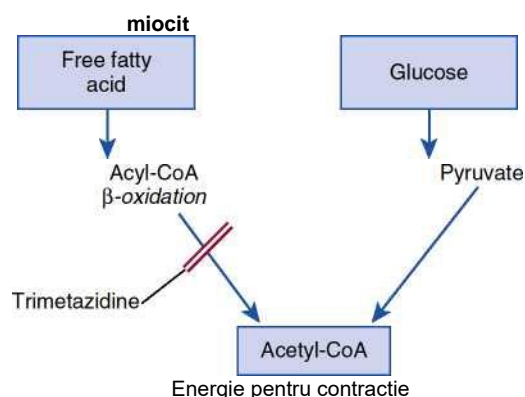
Fosfenele, bradicardia și FA sunt efectele adverse primare ale ivabradinei, fosfenele fiind cele mai frecvente. O fosfenă este o lăuminozitate îmbunătățită tranzitorie într-o zonă limitată a câmpului vizual. Lăuminozitatea este declanșată de o schimbare bruscă a intensității luminii. Debutul apare de obicei în primele 2 luni de tratament cu ivabradină. Fosfenele sunt ușoare, trecătoare și nu afectează capacitatea pacientului de a desfășura activități normale. Alte reacții adverse frecvente sunt durerea de cap, tensiunea arterială necontrolată, amețelile, extrasistole ventriculare și blocul AV de gradul I.⁸⁸

Concluzie

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea ivabradinei în angina pectorală, atât în monoterapie, cât și în combinație cu un p -blocant. Reducerea evenimentelor cardiovasculare adverse majore nu a fost demonstrată în mod constant. Există, de asemenea, unele efecte secundare semnificative, în special bradicardie, FA și fosfenele oculare. Astfel, ivabradina, deși aprobată de FDA pentru a reduce riscul de spitalizare pentru agravarea HF la pacienții cu IC stabilă, simptomatică, cronică, cu fracție de ejeție redusă ($< 35\%$), și în ritm sinusal, nu a fost aprobată pentru indicația de angină.

Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat ivabradina pentru IC cronică cu disfuncție sistolică, dar și pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile în BC la adulții cu ritm sinusal normal și ritm cardiac mai mare sau egal cu 70 bpm și care nu pot tolera măncațul sau cu contraindicație la utilizarea de **blocante**, sau în asociere adecvată a pacienților cu p -blocante în combinație adecvată. troled cu o doză optimă de p -blocant.

Nișa terapeutică exactă a ivabradinei este neclară. Rămâne de stabilit care populații ar beneficia cel mai mult de pe urma medicamentului și care ar fi cea mai bună combinație cu alți agenți antianginosi.



SMOCHIN. 20.4 Mecanismul de acțiune postulat al trimetazidinei. Celulele miocardice își obțin energia prin metabolismul acizilor grași și al glucozei. În timpul ischemiei predomină calea acizilor grași. Cu toate acestea, această cale necesită mai mult oxigen decât calea glucozei. Teoretic, inhibarea oxidării acizilor grași ar trebui să promoveze o schimbare către calea glucozei mai eficientă din punct de vedere al oxigenului. Un număr de grupuri au raportat date experimentale care arată că trimetazidina antianginoasă este un inhibitor al oxidării parțiale a acizilor grași (pFOX). Cu toate acestea, alți cercetători nu au observat nicio inhibare cu trimetazidină în alte modele experimentale. Astfel, inhibarea oxidării acizilor grași ca mecanism antianginos major pentru trimetazidină rămâne de stabilit definitiv. (Referințe: MacInnes A, Fairman DA, Binding P, și colab. *Agentul antianginos trimetazidina nu își exercită beneficiul funcțional prin inhibarea 3-cetoacil coenzimei A tiolazei mitocondriale cu lanț lung*. Circ Res. 2003; 93:e26- e32; Lopaschuk et al. *inimii ischemice ex vivo se datorează unei stimulări a oxidării glucozei secundare inhibării 3-cetoacilului a tiolazei* 2003 ; 93 :e33-e37 1): S31-S45, Chaitman BR, Sano J. *Abordări terapeutice noi pentru tratarea anginei cronice în cadrul bolii cardiace ischemice cronice*, 2007 ;

Trimetazidină

Introducere

Trimetazidina (dihidroclorura de 1-2,3,4-trimetoxibenzil piperazină), un membru al clasei de inhibitori ai tiolazei 3-cetoacil coenzimei A (3-KAT), este un modulator metabolic care îmbunătățește energia miocardică la mai multe niveluri. Medicamentul inhibă **p**-oxidarea acizilor grași; crește utilizarea glucozei miocardice; previne reducerea nivelului de ATP și fosfocreatină ca răspuns la hipoxie sau ischemie; păstrează funcția pompei ionice; minimizează producția de radicali liberi; și protejează împotriva supraîncărcării intracelulare de calciu și a dozei aci. Angina pectorală rezultată din ischemia miocardică este asociată cu eliberarea crescută de catecolamine și creșterea lipolizei. Această condiție este, de asemenea, asociată cu o creștere a nivelurilor de acizi grași circulanți, o creștere relativă a oxidării acizilor grași (FAQ) și, prin urmare (prin „ciclul Randle”), o rată redusă de oxidare a glucozei (GO) (Fig. 20.4).¹⁵

Acțiuni farmacologice

La pacienții cu angină cronică, trimetazidina crește capacitatea de muncă și întârzie apariția simptomelor și modificărilor electrocardiografice în timpul efortului. Datorită absenței sale de efect asupra ritmului cardiac și tensiunii arteriale, trimetazidina este un agent potențial util pentru terapia combinată cu medicamente clasice „hemodinamice” pentru tratamentul cronic al anginei pectorale. Poate fi adăugat la terapia antianginoasă standard la pacienții care sunt refractari sau intoleranți la alte medicamente și nu sunt potriviți pentru revascularizare. Adăugarea de trimetazidină la pacienții cărora li s-a administrat nifedipină sau propranolol a îmbunătățit semnificativ starea clinică și a redus numărul de episoade ischemice. Aceste efecte clinice au fost asociate cu prelungirea timpului de efort și o întârziere a apariției simptomelor ischemice și modificări diagnostice ale segmentului ST.⁹³

Deși trimetazidina a fost aprobată pentru angina pectorală stabilă în multe țări, medicamentul nu este aprobat pentru

utilizare în Statele Unite.

Eficacitatea trimetazidinei pentru angina pectorală

Mai multe studii clinice au demonstrat beneficiile potențiale ale trimetazidinei în boala cardiacă ischemică. Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb al pacienților cu angină cronică indusă de efort și CAD documentat, combinația de trimetazidină cu propranolol a fost superioară combinației de nitrați cu propranolol în ceea ce privește numărul de atacuri ischemice, timpul de efort și timpul până la debutul anginei și a crescut volumul maxim de muncă la efort maxim.¹³

Trimetazidina a fost comparată cu nifedipină într-un studiu dublu-orb. Ambele medicamente au scăzut numărul de atacuri de angină pectorală și au crescut parametrii volumului de muncă fără nicio diferență semnificativă între ele. Cu toate acestea, la un nivel constant de lucru, produsul viteză-presiune a scăzut cu nife dipină, dar a rămas stabil cu trimetazidină.¹⁵

În alte studii, rezultatele au fost mixte. În mai multe meta-analize, trimetazidina a fost asociată cu o reducere semnificativă a episoadelor săptămânale de angină pectorală și a duratei efortului și cu o îmbunătățire a timpului de efort până la depresia de 1 mm a segmentului ST, comparativ cu placebo.¹⁵ Cu toate acestea, într-o altă meta-analiză a 23 de studii randomizate, trimetazidina nu a fost mai eficientă decât alte medicamente antianginoase în îmbunătățirea timpului până la deprimarea segmentului ST sau reducerea frecvenței săptămânale anginei pectorale și nu a fost evidentă o reducere clară a mortalității sau a evenimentelor cardiovasculare.⁹⁴

Efecte adverse

Trimetazidina are un profil semnificativ de efecte secundare, cele mai frecvente reacții adverse fiind greața, vărsăturile, oboseala, amețelile și mialgia. Medicamentul poate induce sau crește simptomele parkinsoniene: rigiditate extrapiramidală, bradikinezie și tremor. Mecanismul responsabil pentru aceste reacții nu este cunoscut, dar prezența unui nucleu piperazine în trimetazidină conduce la sugestia că este implicată o blocare a receptorilor centrali de dopamină D₂.⁹⁵

Concluzie

Trimetazidina poate fi benefică în angina refractară, sindromul coronarian acut, IC și cardiomiopatia hipertrofică. Cu toate acestea, trimetazidinei îi lipsește atât experiența clinică larg răspândită, cât și orice recomandare de ghidare pentru gestionarea anginei pectorale cronice stabile. Agenția Europeană pentru Medicamente a limitat indicația pentru trimetazidină la terapia suplimentară pentru pacienții controlați inadecvat de medicamente de primă linie, iar medicamentul nu a fost aprobat de FDA pentru utilizare în Statele Unite.

Nicorandil

Introducere

Nicorandil (*N*-[2-(nitro-oxi)etil]-3-piridin carboxamidă) este un derivat de nicotinamidă cuplat cu un fragment de nitrat. Funcționează ca un donor de NO și deschide canalele de potasiu dependente de adenosină trifosfat (KATP).⁹⁶

Mecanism de acțiune **Proprietăți asemănătoare nitraților**

Nicorandil previne ischemia miocardică și simptomele de angină pectorală prin efecte vasorelaxante asupra vasculaturii sistemice și coronare. Componenta nitrat a moleculei reduce preîncărcarea acționând asupra vaselor venoase sistemice și dilată arterele coronare epicardice. Activarea guanilil ciclazei solubile crește guanozin monofosfatul ciclic (cGMP) și activează protein kinaza G, care scade calciul intracelular și inhibă activitatea miozin-kinazei cu lanț ușor. Aceste reacții au ca rezultat relaxarea celulelor musculare netede vasculare și vasodilatație. La pacienții cu CAD, nicorandilul dilată arterele coronare în medie cu 10% până la 20%, în primul rând datorită componentei sale nitrat (Fig. 20.5).⁹⁶

Proprietățile nicotinamidei

Nicorandil, prin componenta sa de nicotinamidă, deschide canalele KATP și activează NOS endotelial, care îmbunătățește funcția endotelială și oferă efecte cardioprotectoare.⁹⁷ Fibrinoliza este mediată de un echilibru între activatorul plasminogenului de tip I (PAI-1) și activatorul genului plasminogenului de tip țesut (tPA). Nicorandil poate inhiba PAI-1, crescând activitatea fibrinolitice endogene. Deschiderea canalelor KATP în histiocite crește Ca^{2+} intracelular, ceea ce reglează pozitiv sinteza PAI-1. Nicorandil poate stabiliza, de asemenea, PAI-1 în granule let a -placă.⁹⁸

Eficacitatea Nicorandil în angina pectorală stabilă

Numeroase studii clinice au evaluat nicorandilul pentru angina simptomatică indusă de efort. Nicorandil s-a dovedit a fi la fel de eficient ca și medicamentele antianginoase convenționale. Nicorandil are reacții adverse echivalente cu alte medicamente antianginoase fără dezvoltarea toleranței.

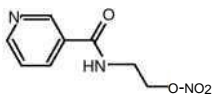
Două studii semnificative cu nicorandil au fost Studiul Nicorandil în angina pectorală la vârstnici (SNAPE)⁹⁷ și angina pectorală stabilă simptomatică (SWAN)⁹⁹ studiu. Ambele au comparat efectele anti-ischemice și antianginoase ale nicorandilului și amlodipinei la pacienții cu angină pectorală stabilă. După 4 săptămâni de tratament, SNAPE a raportat rezultate similare pentru nicorandil și amlodipină în creșterea timpului până la ischemie și a timpului până la angină și scăderea depresiei maxime a segmentului ST la un test de efort pe bicicletă cu simptome limitate. În SWAN, medicamentele au conferit timp similar simptomelor și duratei totale a efortului.

Efectele cardioprotective ale nicorandilului au fost evaluate în Impactul Nicorandilului în angină (IONA)¹⁰⁰ și boala coronariană japoneză (JCAD)¹⁰¹ studii.

Activarea canalelor K^{+} sensibile la ATP

- Dilatarea arteriolelor de rezistență coronariană

Efecte asociate nitraților



- Vasodilatația arterelor epicardice coronare

SMOCHIN. 20.5 Acțiune dublă a nicorandilului. Nicorandil (C₈H₉N₃O₄) constă dintr-un derivat de nico-tinamidă combinat cu un fragment de nitrat, ambele producând vasodilatație. (Din grupul de studiu IONA: Efectul nicorandilului asupra evenimentelor coronariene la pacienții cu angină stabilă: studiul randomizat impactul nicorandilului în angină (IONA). Lan cet. 2002;359:1269.)

În IONA, pacienții cu angină stabilă au primit nicorandil (20 mg pe zi) și au avut o reducere semnificativă a evenimentelor cardiace. Studiul japonez al bolii coronariene, un studiu observațional prospectiv, multicentric, a inclus pacienți cu boală cardiacă ischemică și stenoză semnificativă a arterei coronare epicardice. Au fost tratați cu nicorandil pe o perioadă de 2,7 ani. O reducere cu 35% a mortalității generale și o reducere cu 56% a decesului cardiac au fost observate la pacienții tratați cu nicorandil comparativ cu martorii.

În studiile clinice europene în angină și revascularizare (CESAR 2), nicorandilul administrat împreună cu terapia antianginoasă standard a arătat o reducere a miilor de ritm ventricular și supraventricular nesuținute la pacienții cu angină instabilă. Ratele de sindroame coronariene acute și toate evenimentele cardiovasculare au fost mai scăzute la pacienții tratați cu nicorandil față de controlul placebo. Pe de altă parte, combinația de nicorandil și dinitrat de izosorbid la pacienții cu boală cardiacă ischemică a dus la o dilatație mediată de flux semnificativ mai proastă (un marker al funcției endoteliale) și grosimea intima-medială a carotidei la 3 luni.¹⁰²

Nicorandil nu provoacă tahifilaxie, nu afectează funcția endotelială și nici nu exacerba angina. Modul său dublu de acțiune împiedică dezvoltarea toleranței și nu există un răspuns de rebound la întreruperea bruscă a medicamentului.⁹⁶

Nicorandil trebuie prescris cu prudență la pacienții care iau corticosteroizi din cauza unui risc mic de perforație gastrointestinală, deoarece acest medicament este metabolizat în principal în tractul gaz-trointestinal. Sulfonilureele pot antagoniza efectele nicorandilului prin închiderea canalelor KATP.⁹⁶

Concluzie

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC)¹⁰³ precizează „Pentru tratamentul de linia a doua se recomandă adăugarea de nitrați cu acțiune prelungită sau ivabradină sau nicorandil sau ranolazină, în funcție de frecvența cardiacă, tensiunea arterială și toleranța. (Clasa IIa, Nivel de evidență B)” și poate fi luată în considerare la pacienții cu angină microvasculară cu simptome IIB/B refractare). Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE) din Marea Britanie recomandă, de asemenea, nicorandil în aceste scopuri.¹⁰⁴ Nicorandil este aprobat de EMA, dar nu de FDA.

Molsidomină

Introducere

Molsidomina este disponibilă în Europa din 1977. Nu a fost aprobată de FDA în Statele Unite.

Acțiuni farmacologice

Mecanismul de acțiune al molsidominei este similar cu nitrații. Molsidomina este metabolizată în ficat în metabolitul activ linsidomină, un compus instabil care eliberează NO endotelial la degradare. Molsidomina exercită un ușor efect antiagregant plachetar, dar este indicată numai pentru prevenirea crizelor de angină, nu pentru ameliorarea simptomatică a anginei acute.¹⁰⁵

Eficacitatea molsidominei în terapia anginei pectorale

Cel mai mare studiu al molsidominei a evaluat 533 de pacienți. Acești pacienți au primit o fază de introducere cu placebo, urmată de repartizare aleatorie la două doze diferite de molsidomină într-un design încrucișat. Ambele doze de molsidomină au dus la o durată totală de efort semnificativ mai lungă și mai puține episoade de angină pectorală decât placebo. Episoadele săptămânale de angină au fost

reduse semnificativ la pacienții cărora li s-a administrat oricare dintre doze de molsidomină, comparativ cu frecvența anginei în timpul fazei de predare.¹⁰⁷

Deși nu s-a efectuat o comparație directă a molsidominei versus nitrați, molsidomina are un profil hemodinamic similar cu nitrații cu acțiune prelungită, cu efecte pozitive și negative similare, datorită mecanismului său de acțiune aproape identic. Într-un alt studiu, molsidomina a arătat o scădere cu 40% a eficacității după 14 zile de utilizare, sugerând dezvoltarea toleranței.¹⁰⁷

Contraindicații și efecte secundare

Ca și în cazul nitraților, molsidomina nu trebuie prescrisă pacienților care iau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 din cauza riscului sever de hipotensiune arterială. Cele mai frecvente efecte secundare sunt cefaleea și hipotensiunea arterială. Riscul de hipotensiune arterială crește pe măsură ce doza crește.

TERAPIA ANTIISCHEMICĂ DE INVESTIGAȚIE

Introducere

Terapiile antianginoase mai noi, de investigație, variază de la produse farmaceutice la aminoacizi și la terapia hormonală. În plus, tratamente noi, cum ar fi terapia de chelare, factorii de creștere angiogenici, terapiile genetice și terapiile pe bază de celule sunt discutate în continuare. Majoritatea au fost testate pe modele animale și foarte puține în studiile clinice, iar cele care au fost testate au fost incluse în număr mic. Prin urmare, toate aceste terapii postulate ar trebui considerate în cel mai bun caz speculative.

Alopurinol

Xantin oxidaza este o sursă majoră de O_2^- și este activă abundent în endoteliul vascular și plasma pacienților cu CAD. Activitatea arterială crescută reduce disponibilitatea NO vasculară și crește stresul oxidativ și disfuncția endotelială. În schimb, inhibarea xantin oxidazei reduce stresul oxidativ și îmbunătățește funcția endotelială și contractilitatea cardiacă la pacienții cu CAD. Alopurinolul, prin inhibarea xantin oxidazei, sporește sensibilitatea la calciu în trabeculele asomate și exercită un efect inotrop pozitiv. Doze mari de alopurinol a fost evaluată la pacienții cu CAD stabilă și FEVS mai mică de 45%. Medicamentul a prelungit semnificativ timpul până la depresia ST, timpul total de exercițiu și timpul până la apariția durerii în piept. În plus, tensiunea arterială diastolică în timpul efortului a scăzut semnificativ, iar produsul de presiune maximă tolerată a crescut semnificativ.^{108, 109}

L-Arginina

L-Arginina, un aminoacid, este un substrat al enzimei eNOS și o moleculă cheie în sinteza NO. L-Arginina îmbunătățește teotic fluxul sanguin coronarian prin vasodilație mediată de NO, dependentă de endoteliu. Douăzeci și șase de pacienți cu durere toracică, dar fără CAD substanțială, au fost alocați aleatoriu la L-arginină sau placebo. După 6 luni, fluxul sanguin coronar ca răspuns la acetilcolină la subiecții care luau L-arginină a crescut în comparație cu grupul placebo, cu o îmbunătățire similară a scorurilor simptomelor pacienților în grupul tratat cu L-arginină comparativ cu grupul placebo.¹¹⁰

Cu toate acestea, un efect potențial letal ar putea apărea în prezența unui grad ridicat de decuplare a eNOS sau a deficienței de tetrahidrobiopterina, deoarece tetrahidrobiopterina este un

cofactor necesar pentru sinteza NO de către eNOS, enzima necesară pentru sinteza NO.¹¹¹

De asemenea, s-a demonstrat că L-Arginina modifică sau previne dezvoltarea toleranței la nitrați în timpul terapiei continue transdermice GTN.³⁰

Bosentan

Endotelina-1, în celulele musculare netede endoteliale și vasculare, este un vasoconstrictor puternic dovedit că provoacă vasospasm coronar. Bosentan este un antagonist competitiv al endotelinei-1 la receptorii endotelinei-A (ET-A) și endotelinei-B (ET-B). Un raport de caz a documentat eficacitatea bosentanului în tratarea anginei vasospastice refractare.¹¹²

Mimetice și analogi GLP-1 și inhibitori DPP-4

Peptida-1-amida asemănătoare glucagonului (GLP-1), eliberată din celulele L intestinale într-o manieră dependentă de glucoză, crește secreția pancreatică de insulină stimulată de glucoză și absorbția miocardică a glucozei prin translocarea veziculelor transportoare de glucoză (GLUT-1 și GLUT-4) în sarcolemma. Enzima dipeptidil peptidaza-4 (DPP-4) inactivează GLP-1. Inhibitorul DPP-4 sitagliptin a îmbunătățit performanța ventriculară stângă globală și regională și a atenuat asomarea postischemică în timpul ECG de stres cu dobutamina. Mimeticele și analogii GLP-1 și inhibitorii DPP-4 reprezintă o nouă abordare pentru îmbunătățirea captării miocardice de glucoză și a funcției regionale și globale a ventriculului stâng.¹¹³

Mildronat

Mildronatul reduce oxidarea acizilor grași pentru a îmbunătăți tonusul vascular. Eficacitatea pe termen lung a fost evaluată la 317 pacienți. La 12 luni, mildronatul a îmbunătățit timpul până la deviația segmentului ST, timpul până la debutul anginei și durata totală a efortului cu aproape 1 minut.¹¹⁴

Fasudil

Fasudil este utilizat în Japonia pentru tratamentul vasospasmului cerebral asociat cu hemoragia subarahnoidiană. Inhibă enzima de semnalizare intracelulară Rho kinaza, care este implicată în contracția mușchiului neted vascular (Fig. 20.6). S-a demonstrat că Fasudil dilată vasospasmul coronarian indus de acetilcolină la pacienții cu angină vasospastică tratați cu nitroglicerină și previne ischemia miocardică la pacienții cu angină microvasculară.¹¹⁵

Estrogen/Progestogen

Un studiu a raportat efectul tratamentului cu estradiol și acetat de noretisteron asupra toleranței la efort și asupra frecvenței și severității atacurilor ischemice la femeile aflate în postmenopauză cu angină pectorală stabilă. Estrogenul/progestogenul a crescut și placebo a scăzut, timpul până la deprimarea ST de 1 mm și durata totală a efortului a fost îmbunătățită semnificativ.¹¹⁶

Rho-kinase inhibition: Fasudil

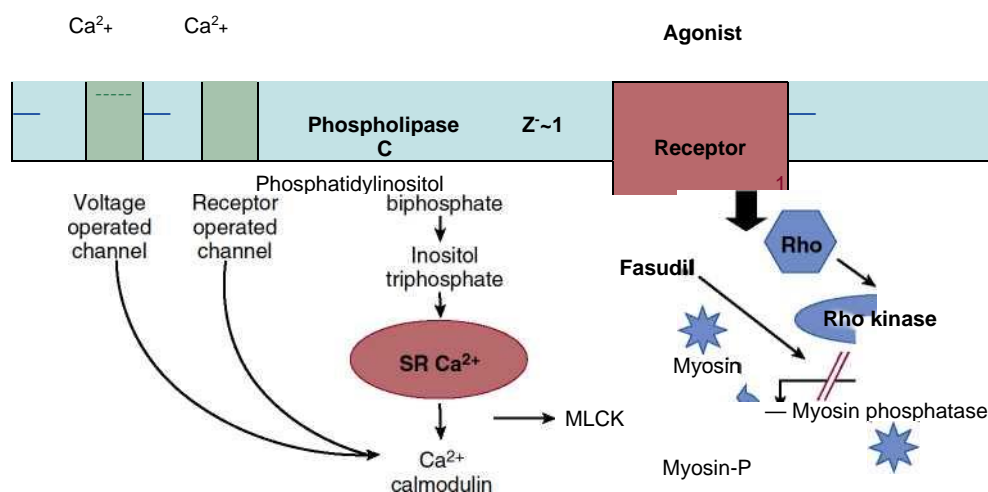


FIG. 20.6 Mechanism of action of fasudil. The role of calcium in activating myosin light chain kinase (MLCK) and phosphorylating myosin to cause contraction is well known. Dephosphorylation by myosin phosphatase causes subsequent dilation.¹ More recently, the involvement of Rho kinase has been identified. In the absence of increases in intracellular calcium, Rho (a member of the Ras superfamily of small G proteins) activates Rho kinase, which in turn deactivates myosin phosphatase. This causes accumulation of phosphorylated myosin. Fasudil inhibits this action, resulting in a decrease of vascular tone. (From Seasholtz TM. The RHOad less traveled: the myosin phosphorylation-independent path from Rho kinase to cell contraction. Focus on Rho kinase mediates serum-induced contraction in fibroblast fibers independent of myosin LC20 phosphorylation. Am J Physiol Cell Physiol. 2003;284:c596. Fig. 1.)

Terapia de chelare

Terapia de chelare este infuzia intravenoasă de acid disodic etilendiamin tetraacetic (EDTA), cu vitamine orale, minerale, electroliți și/sau heparină. Nu au existat dovezi convingătoare de îmbunătățire a toleranței la efort la pacienții cu angină pectorală stabilă, dar un studiu, Trial to Assess Chelation Therapy (TACT) a raportat că, printre pacienții stabili cu antecedente de IM, EDTA intravenos; comparativ cu placebo, a redus modest riscul de rezultate adverse cardiovasculare, în special procedurile de revascularizare. Autorii au concluzionat că „aceste rezultate... nu sunt suficiente pentru a sprijini utilizarea de rutină a terapiei de chelare pentru tratamentul pacienților care au avut un IM”.¹¹⁷

Factori de creștere angiogenic, terapii genetice și terapii bazate pe celule

În ultimul deceniu, s-au căutat tratamente care reconstruiesc arhitectura vasculară sau colaterale pentru tratamentul anginei refractare. Acestea includ factori de creștere angiogenic, terapii genetice și terapii pe bază de celule.

Factori de creștere/terapii genetice

În mai multe studii, factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și factorul de creștere a fibroblastelor (FGF) au fost administrați fie direct ca proteine, fie prin intermediul unui vector adenovirus. Niciunul dintre studii nu a fost concludent, deși administrarea intracoronară a factorilor de creștere a fost considerată sigură.¹¹⁸

Factorul de creștere a endoteliului vascular

O doză mare sau mică de VEGF uman recombinant a fost injectată la 178 de pacienți cu angină cronică, urmată fie de placebo, fie de perfuzii intravenoase în 3 zile ulterioare. Angina pectorală clinică s-a îmbunătățit semnificativ la 90 de zile.¹⁰⁶ După 120 de zile, pacienții cărora li s-a administrat doza mare au prezentat mai puține crize de angină pectorală, dar nu a fost observat niciun efect asupra duratei totale a efortului.

Factorul de creștere a fibroblastelor 2

În cel mai mare studiu controlat randomizat al factorului 2 de

creștere a fibroblastelor (FGF-2) ($n = 337$), durata totală a efortului nu s-a îmbunătățit.⁹

Terapii pe bază de celule

Administrarea de celule stem pluripotente poate duce la angiogeneza terapeutică. Ca răspuns la ischemie, celulele progenitoare endoteliale derivate din măduva osoasă migrează și proliferază pentru a forma celule endoteliale, rezultând neo-revascularizare. Într-un studiu de fază incipientă a pacienților cu angină refractară, injectarea de celule stem CD34⁺ în miocard a fost asociată cu frecvența scăzută a atacurilor de angină și creșterea duratei totale a efortului.¹⁰⁷

EFICACITATEA COMPARATIVĂ A CLASLOR DE MEDICAMENTE SINGUR ȘI ÎN COMBINAȚIE ÎN TRATAMENTUL ANGINEI STABILE

Având în vedere că p-blocantele au un loc stabil în terapia anginei stabile și având în vedere că și alte medicamente (blocantele canalelor de calciu, ranolazină, ivabradină și trimetazidină) au eficacitate dovedită, se pune întrebarea dacă combinațiile acestor agenți pot avea o eficacitate mai mare decât monoterapia în ameliorarea simptomelor anginei stabile. Această secțiune raportează rezultatele studiilor clinice care compară un agent cu altul și compară terapia combinată cu monoterapia.

p-Blocante și blocante ale canalelor de calciu

Într-o meta-analiză din 1999,¹¹⁹ au existat cu 31% mai puține episoade de angină pe săptămână cu p-blocante decât cu antagoniști de calciu. O meta-analiză mai recentă a Belsey et al.¹²⁰ au examinat 28 de studii ale unui CCB adăugat la un p-blocant și opt studii ale unui p-blocant adăugat la un CCB. Rezultatele au arătat că adăugarea unui CCB la un p-blocant produce o reducere cu 21% a frecvenței episoadelor de angină, iar

adăugarea unui **p**-blocant la un CCB produce o reducere cu 30%. În studiul internațional Verapamil-SR Trandolapril (INVEST) la pacienții cu ischemie miocardică anterioară, o strategie bazată pe antagoniști de calciu care scădea frecvența cardiacă (verapamil-SR) a fost echivalentă cu o strategie bazată pe **p**-blocante (atenolol) pentru obținerea rezultatului primar (un compus de mortalitate de toate cauzele, ischemie miocardică și ischemie cardiacă).¹²¹

Într-o altă meta-analiză a 26 de studii cu un total de 6108 pacienți cu angină stabilă, tratamentul cu **p**-blocante a scăzut mortalitatea și incidența anginei instabile în comparație cu niciun tratament, dar nu a părut mai eficient decât alți agenți antianginosi în profilaxia ischemiei miocardice la pacienții cu angină stabilă.¹²²

Studiul european privind sarcina ischemică totală (TIBET)¹²³ și Studiul privind prognosticul anginei la Stockholm (APSIS)¹²⁴ a comparat **p**-blocantele cu CCB (nifedipină și verapamil) la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă în ceea ce privește rezultatele cardiovasculare și nu au prezentat o diferență semnificativă. Cu toate acestea, nifedipina a fost asociată cu o incidență mai mare a ischemiei miocardice acute.

În meta-analiză Belsey,⁴⁰ adăugarea unui nitrat cu acțiune prelungită fie la un **p**-blocant, fie la CCB (7 studii) a dus la o scădere cu 19% a frecvenței anginei.

Ranolazină

O sută cincizeci și opt de pacienți cu exerciții fizice limitate de simptome pe terapie cu **p**-blocante au fost randomizați într-un studiu încrucișat dublu-orb, cu trei perioade, cu 400 mg de ranolazină cu eliberare imediată de trei ori pe zi, 100 mg pe zi de atenolol sau placebo, fiecare administrat timp de 1 săptămână. Testele de efort au fost administrate la sfârșitul fiecărei perioade de tratament. Pacienții au obținut o durată totală a efortului semnificativ mai mare în timpul terapiei cu ranolazină și o durată totală a efortului mai lungă decât în timpul terapiei cu atenolol (diferență medie 21,1 secunde, 95% CI 6,2-36,0, $p < 0,006$).¹²⁵ În patru studii cu ranolazină adăugată la un **p**-blocant sau CCB, a existat o scădere cu 22% a frecvenței anginei pectorale.⁴⁰

Ivabradină

În studiul ASSOCIATE, 889 de pacienți cu angină pectorală stabilă au fost randomizați pentru a primi ivabradină sau placebo, în plus față de atenolol. Durata totală a efortului pe banda de alergare la 4 luni a crescut cu $24,3 \pm 65,3$ secunde în grupul cu ivabradină, comparativ cu $7,7 \pm 63,8$ secunde cu placebo ($p < 0,001$). Ivabradina în asociere cu atenolol a fost bine tolerată. Autorii au concluzionat că combinația de ivabradină, 7,5 mg de două ori pe zi, și atenolol la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă a produs o eficacitate suplimentară, fără efecte negative asupra siguranței sau tolerabilității.¹²⁶

O analiză post-hoc a efectelor ivabradinei la pacienții aflați sub tratament convențional cu CAD stabil și disfuncție sistolică ventriculară stângă (BEAUTIFUL) a dat, de asemenea, rezultate pozitive cu adăugarea ivabradinei la tratamentul convențional (90% dintre pacienții care iau un **p**-blocant). Rezultatele au arătat o reducere cu 24% a incidenței obiectivului principal (deces cardiovascular, spitalizare pentru ischemie miocardică sau IC) și o reducere cu 42% a spitalizării pentru ischemie miocardică.¹²⁷

În Studiul Internațional privind tratamentul anginei pectorale cu Ivabradină vs Atenolol (INITIATIVE), 939 de pacienți cu angină stabilă au fost randomizați pentru a primi atenolol sau ivabradină. Testele de efort pe banda de alergare și numărul de

atacuri anginoase au fost îmbunătățite într-o măsură similară de cele două medicamente.¹²⁸

Trimetazidină

Propranololul și trimetazidina au fost comparate în Studiul European Multicentric Trimetazidine. După 3 luni, grupurile de tratament au avut eficacitate antianginoasă similară. Mai puține episoade ischemice, măsurate prin monitorizarea Holter, au fost observate la 46% dintre pacienții din grupul cu propranolol.¹²⁹

În studiul Trimetazidină în Polonia (TRIMPOL) II, 426 de pacienți cu angină pectorală stabilă indusă de efort și BC documentate au primit fie placebo, fie trimetazidină, 20 mg de trei ori pe zi, în plus față de metoprolol, 50 mg de două ori pe zi. Terapia cu trimetazidină plus metoprolol a produs o îmbunătățire semnificativă în timp până la deprimarea segmentului ST de 1 mm, volumul total de muncă, timpul până la debutul anginei, depresia maximă a segmentului ST, numărul mediu săptămânal de atacuri de angină, consumul mediu săptămânal de nitrați și gradul durerii anginoase în comparație cu pacienții tratați cu metoprolol singur.¹³⁰

Este clar că terapia combinată este mai eficientă decât monoterapia cu medicamente antianginoase pentru ameliorarea simptomatică a anginei stabile și, în multe cazuri, pentru reducerea rezultatelor cardiovasculare adverse. Acest lucru a fost recunoscut de majoritatea ghidurilor recente pentru managementul medical al anginei stabile, discutate în continuare.

GHID PENTRU MANAGEMENTUL MEDICAL AL ANGINEI STABILE

Ce constituie terapia medicală optimă pentru boala cardiacă ischemică? Este de dorit un tratament care minimizează simptomele, îmbunătățește calitatea vieții și scade morbiditatea și mortalitatea pe termen lung. Modificările stilului de viață și intervențiile critice, cum ar fi revascularizarea percutanată și tehnicile chirurgicale, fac, de asemenea, parte din gestionarea optimă a pacienților cu boală cardiacă ischemică cronică. Multe opțiuni de medicamente sunt disponibile clinicienilor.

Ghidul SUA

În Statele Unite, Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of Clinical Practice Guidelines, 2012, de la American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons¹³¹ sunt:

Clasa I

1. Utilizați un **p**-blocant (carvedilol, succinat de metoprolol sau bisoprolol) pentru toți pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng (fracție de ejeție $< 40\%$), IC sau infarct miocardic anterior, dacă nu este contraindicat. (Nivelul de evidență A) și pentru ameliorarea anginei. (Nivel de dovezi B)
2. Prescripți inhibitori ai ECA sau ARB (dacă sunt intoleranți la inhibitorii ECA) tuturor pacienților cu SIHD care au hipertensiune arterială concomitentă, diabet zaharat, disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracția de ejeție $< 40\%$) și/sau CKD, dacă nu este contraindicat. (Nivel de dovezi A)
3. Prescripți CCB sau nitrați cu acțiune prelungită pentru ameliorarea simptomelor atunci când **p**-blocantele sunt contraindicate sau provoacă reacții adverse inacceptabile la pacienții cu SIHD. (Nivel de dovezi B)

4. CCB sau nitrații cu acțiune prelungită, în combinație cu **p**-blocante, ar trebui prescrise atunci când **p**-blocantele singure nu au succes. (Nivel de dovezi: B)
5. Se prescrie nitroglicerina sublinguală sau spray cu nitroglicerina pentru ameliorarea imediată a anginei la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă. (Nivel de dovezi: A)

Clasa IIa

1. Tratamentul cu un CCB nondihidropiridinic cu acțiune prelungită (verapamil sau diltiazem) în locul unui **p**-blocant ca terapie inițială pentru ameliorarea simptomelor este rezonabil la pacienții cu SIHD. (Nivel de dovezi: B).
2. Ranolazina poate fi utilă atunci când este prescrisă ca substitut al **p**-blocantelor pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu SIHD dacă tratamentul inițial cu **p**-blocante duce la reacții adverse inacceptabile sau este inefficient, sau dacă tratamentul inițial cu **p**-blocante este contraindicat. (Nivel de evidență: B) Ranolazina în combinație cu **p**-blocante poate fi utilă atunci când este prescrisă pentru ameliorarea simptomelor atunci când tratamentul inițial cu **p**-blocante nu are succes. (Nivel de dovezi: A)

Orientări europene

Comunitatea medicală europeană are un armament mai mare de terapii antianginoase.

Orientările Societății Europene de Cardiologie din 2013 ¹³² includ următoarele:

1. Se recomandă nitrați cu acțiune scurtă (Clasa I, Nivel B).
2. Tratament de primă linie cu **p**-blocante și/sau CCB (Clasa I, Nivel A).
3. Pentru tratamentul de linia a doua: nitrați cu acțiune prelungită sau ivabradina sau nicorandil sau ranolazina (Clasa IIa, Nivel B) sau trimetazadină (Clasa IIb, Nivel B).
4. Pentru angina vasospastică, luați în considerare CCB și nitrați și evitați **p**-blocantele (Clasa IIa, Nivel B).
5. Pentru prevenirea evenimentelor: inhibitori ai ECA sau BRA dacă IC, hipertensiune sau diabet (Clasa I, Nivel A).

Orientări de la NICE (Regatul Unit) ¹⁰⁴ optați pentru o abordare diferită (Fig. 20.7):

1. **p** rămân monoterapia inițială, dar grupul de dezvoltare a ghidului NICE nu a găsit nicio dovadă de diferențiere (mortalitate totală și cardiovasculară, risc de infarct miocardic și accident vascular cerebral și severitatea simptomelor) între **p**-blocante și CCB. Grupul de dezvoltare a ghidurilor NICE nu a putut recomanda nicio altă monoterapie de primă linie, inclusiv nitrații cu acțiune prelungită, din cauza dezvoltării toleranței, sau agenți noi, cum ar fi ranolazina, nicorandilul sau ivabradina.
2. Tratamentul combinat cu **p**-blocante plus CCB nu este recomandat dacă simptomele sunt bine controlate cu un singur medicament. Cu toate acestea, îmbunătățirea pe termen scurt a toleranței la efort este un beneficiu observat al combinației. Pentru pacienții la care două medicamente antianginoase nu reușesc să controleze simptomele și care fie așteaptă, fie sunt contraindicați pentru revascularizare, poate fi luată în considerare un studiu terapeutic al unui al treilea medicament antianginos.
3. Dacă un pacient cu angină stabilă are contraindicații sau este intolerant la **p**-blocante sau CCB, poate fi luată în considerare monoterapia cu ivabradina, nicorandil (nu este autorizat să comercializeze în Regatul Unit, dar poate fi adăugat cu consimțământ informat) sau ranolazina (sau un nitrat cu

acțiune prelungită). Clinicianul trebuie să țină cont de contraindicațiile acestor agenți noi, de preferințele pacientului și de costurile medicamentelor. Ivabradina, nicorandilul sau ranolazina pot fi adăugate la **p**-blocante sau la monoterapie CCB pentru pacienții ale căror simptome nu sunt bine controlate.

Orientări canadiene 2012 - Ranolazina

Principalele recomandări ale Societății Canadei de Cardiovasculare și ale Societății Canadei de Durere pentru angina pectorală refractară (RFA) cu privire la ranolazina ¹³³ sunt:

1. Sunt necesare studii clinice randomizate robuste axate pe pacienții cu RFA înainte ca ranolazina să poată fi recomandată definitiv ca agent antianginos (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată).

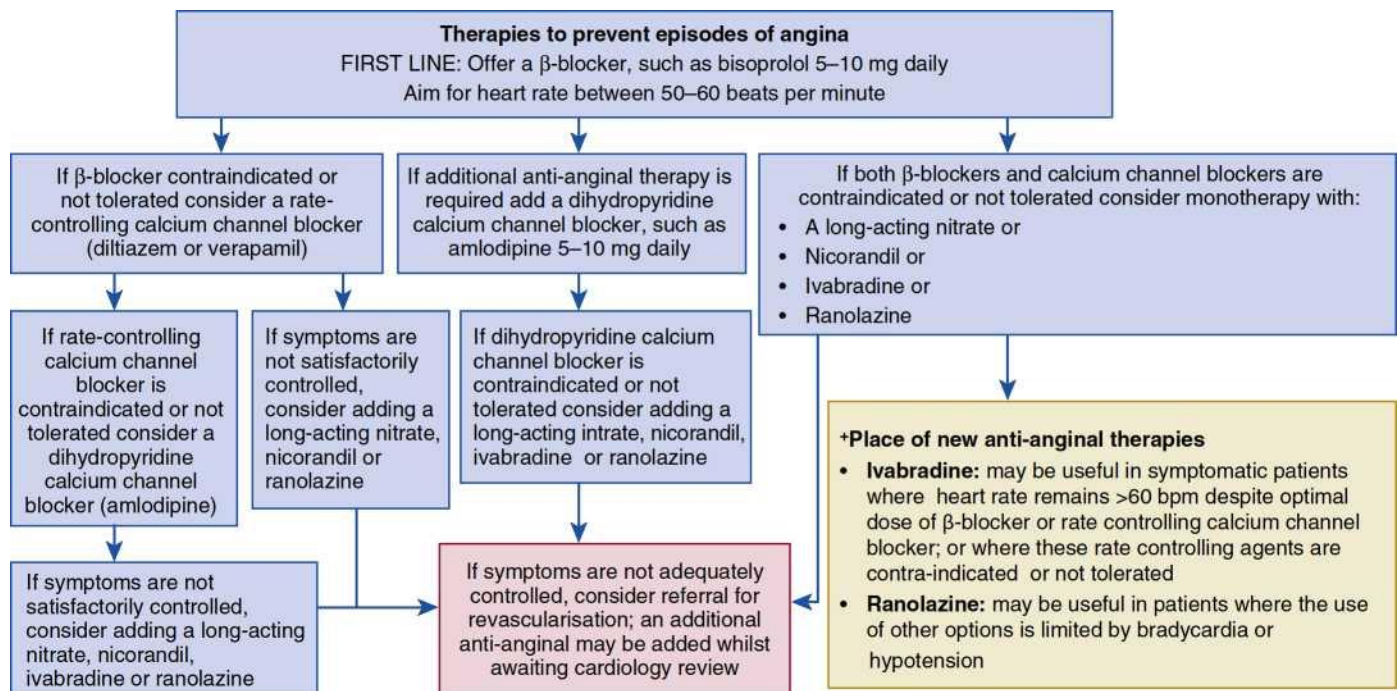


FIG. 20.7 2011 NICE guidelines for the medical therapy for chronic stable angina. (Data from the National Clinical Guideline Centre, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011. *Management of Stable Angina*.)

2. Ranolazina poate fi promițătoare pentru reducerea simptomelor de angină pectorală, în special pentru acei pacienți care nu pot suporta titrarea ascendentă a agenților antianginosi convenționali din cauza efectelor depresive asupra ritmului cardiac și tensiunii arteriale (recomandare slabă, dovezi de calitate moderată).
3. Valori și preferințe: Recomandările acordă o importanță ridicată nevoii de dovezi de înaltă calitate specifice RFA - pentru a sprijini recomandările viitoare de practică, precum și beneficiul potențial al ranolazinei pentru reducerea simptomelor de angină, în special în rândul celor care nu pot tolera titrarea în creștere a agenților antianginosi convenționali.

CONCLUZIE

După cum sa subliniat în acest capitol, terapia medicală a bolii cardiace ischemice implică tratamente tradiționale, mai noi și în evoluție. Obiectivul este de a preveni și ameliora durerea anginoasă și de a reduce riscul de rezultate adverse cardiovasculare.

Terapia medicală de primă linie, atât în Statele Unite, cât și în Europa, începe cu unul sau două medicamente antianginoase: un p-blocant sau un CCB. Nitrații sunt adăugați pentru profilaxie și tratamentul atacurilor de angină.

Opțiunile suplimentare sunt ranolazina, nicorandilul sau ivabradina. Pentru pacienții cu hipertensiune arterială, diabet zaharat, un IM anterior, disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracția de ejeție < 40%) și/sau CKD, trebuie adăugat un inhibitor al ECA.

Alegerea terapiei la toți pacienții cu angină cronică stabilă depinde de comorbiditățile pacientului, de efectele secundare, de contraindicații, de stilul de viață și de preferințele pacientului. În cele din urmă, alegerea terapiei antianginoase adecvate ar trebui să se bazeze pe o evaluare atentă, nu numai a bazei de dovezi din literatura publicată, ci și pe nevoile adesea unice ale pacientului individual.

Referințe

1. Mackenzie J: Angina pectorală. În *Diseases of the Heart*, ed. 4, Londra, 1925, Oxford University Press, pp. 324-350.
2. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, și colab.: ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Criterii de utilizare corespunzătoare multimodalității pentru detectarea și evaluarea riscului de boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie, Fundația Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Utilizare Adecvată a Asociației Americane de Inimă, Asociația Americană de Echo Cardiologie Cardiologie nucleară, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance și Society of Thoracic Surgeons, *J Am Coll Cardiol* 63:380, 2014.
3. Brown TM, Voeks JH, Bittner V, et al.: Atingerea obiectivelor optime de terapie medicală pentru adulții din SUA cu boală coronariană: rezultate din studiul REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), *J. Am. col. Cardiol* 63:1626, 2013.
4. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al.: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Studiu randomizat pentru diabetul zaharat al diferitelor strategii de tratament în diabetul zaharat de tip 2 cu boala cardiacă ischemică stabilă: impactul strategiei de tratament asupra mortalității cardiace și infarctului miocardic, *Circulation* 120(25):2529, 2009.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease, *N Engl J Med* 356:1503, 2007.
6. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo TT și colab.: Efectul PCI asupra supraviețuirii pe termen lung la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă, *N Engl J Med* 373:1937, 2015.
7. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG și colab.: Revascularisation vs medical treatment in patients with stable coronary disease: a network meta-analysis, *Br Med J* 348:3859, 2014.
8. Stone GW, Hochman JS, Williams DO și colab.: Terapie medicală cu vs fără revascularizare la pacienții stabili cu ischemie moderată și severă: cazul pentru echilibrul comunitar, *J Am Coll Cardiol* 67:81, 2015.
9. Parker JD, Parker JO: Angina pectorală stabilă: managementul medical al ischemiei miocardiale simptomatice, *Can J Cardiol* 28:S70, 2012.
10. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, și colab.: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, rampril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat: Investigatorii Studiului de Evaluare a Prevenirii Inimii, *N Engl J Med* 342:145, 2000.
11. Fox KM: Studiu european privind reducerea evenimentelor cardiace cu perindopril în boala coronariană stabilă Investigatorii. Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților cu boala coronariană stabilă: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (studiul EUROPA), *Lancet* 362:782, 2003.
12. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ: Nitrați și nitriți în tratamentul bolii cardiace ischemice, *Cardiol Rev* 18:190, 2010.
13. Cooke JP, Singer AH, Tsao PS și colab.: Efecte antiaterogene ale L-argininei la iepure hipercolesterolemie, *J Clin Invest* 90:1168, 1992.
14. Lerman A, Burnett JC, Higano ST și colab.: Suplimentarea pe termen lung cu l-arginine îmbunătățește

- funcția endotelială coronariană a vaselor mici la om, *Circulation* 97:2123, 1998.
15. Avanzas P, Kaski JC: *Pharmacological Treatment of Chronic Stable Pectoris Angina Pectoris*, Cham, Elsevier, 2015, Springer International Publishing.
 16. Boden WE, Padala SK, Cabral KP și colab.: Rolul nitroglicerinei cu acțiune scurtă în managementul bolii cardiace ischemice, *Drug Des Devel Ther* 9:4793, 2015.
 17. ChirkovYY, Holmes AS, Willoughby SR, et al.: Angina pectorală stabilă și sindroamele coronariene acute sunt asociate cu rezistența la oxid nitric în trombocite, *J Am Coll Cardiol* 37:1851, 2001.
 18. Siama K, Tousoulis D, Papanicolaou N, et al.: Stable angina pectoris: current medical treatment, *Curr Pharm Des* 19:1569, 2013.
 19. Gori T, Parker JD: Nitrate tolerance: a unifying hypothesis, *Circulation* 106:2510, 2002.
 20. Horowitz JD: Amelioration of nitrate tolerance: potrivirea strategiilor cu mecanisme, *J Am Coll Cardiol* 41:2001, 2003.
 21. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD: Terapia zilnică cu izosorbid-5-mononitrat cauzează disfuncție endotelială la om, *J Am Coll Cardiol* 49:1289, 2007.
 22. Chen CH, Sun L, Mochly-Rosen D: Aldehida mitocondrială dehidrogenază și boli cardiace, *Cardiovasc Res* 88:51, 2010.
 23. Daiber A, Munzel T: Terapie cu nitrați organici, toleranța la nitrați și disfuncția endotelială indusă de nitrați: accent pe biologia redox și stresul oxidativ, *Antiox Redox Signal* 23:899, 2015.
 24. Gori T, Parker JD: Puzzle-ul toleranței la nitrați: piese mai mici decât am crezut? *Circulation* 106:2404, 2002.
 25. Munzel T, Daiber A, Mulsch A: Explaining the phenomenon of nitrate tolerance, *Circ Res* 97:618, 2005.
 26. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A: Update on the medical treatment of stable angina, *Arch Cardiovasc Dis* 104:536, 2011.
 27. Watanabe H, Kakiyama M, Ohtsuka S, Sugishita Y: Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al vitaminei E suplimentare privind atenuarea dezvoltării toleranței la nitrați, *Circulation* 96:2545, 1997.
 28. Bassege E, Fink N, Skatchkov M, Fink B: Suplimentul alimentar cu vitamina C previne toleranța la nitrați, *J Clin Invest* 102:67, 1998.
 29. Fontaine D, Otto A, Fontaine J, Berkenboom G: Prevenirea toleranței la nitrați prin tratament pe termen lung cu statine, *Cardiovasc Drugs Ther* 17:123, 2003.
 30. Parker JO, Parker JD, Caldwell RW, și colab.: Efectul L-argininei suplimentare asupra dezvoltării toleranței în timpul terapiei transdermice continue cu nitroglicerină, *J Am Coll Cardiol* 39:1199, 2002.
 31. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C și colab.: Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă, *N Engl J Med* 351:2049, 2004.
 32. Chrysant SG, Bittar N, Shalidi FE și colab.: Eficacitatea și siguranța mononitratului de izosorbid cu eliberare prelungită pentru angina pectorală de efort stabil, *Am J Cardiol* 72:1249, 1993.
 33. Boudonas GE: β-Blockers in coronary artery disease management, *Hippokratia* 14:231, 2010.
 34. Gorre F, Vandekerckhove H: β-Blocante: se concentrează pe mecanismul de acțiune. Care β-blocant, când și de ce? *Acta Cardiol* 65:565, 2010.
 35. Elgendy I, Mahmoud A, Conti C: Beta-blocante în managementul bolii coronariene: suntem în pragul unei noi schimbări de paradigmă? *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 9:11, 2015.
 36. Weiss R: Nebivolol: un roman β-blocant cu vasodilație indusă de oxid nitric, *Vasc Health Risk Manag* 2:303, 2005.
 37. Elliott WJ, Meyer PM: Diabetul incident în studiile clinice ale medicamentelor antihipertensive: o meta-analiză de rețea, *Lancet* 369:201, 2007.
 38. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ: Protecția cardiovasculară folosind beta-blocante: o revizuire critică a dovezilor, *J Am Coll Cardiol* 50:563, 2007.
 39. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE și colab.: Efectele metabolice ale carvedilolului vs metoprolol la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 292:2227, 2004.
 40. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ: Eficacitatea relativă a medicamentelor antianginoase utilizate ca terapie suplimentară la pacienții cu angină stabilă: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Eur J Prev Cardiol* 22:837, 2015.
 41. Winchester DE, Pepine CJ: Utilitatea beta-blocadei în managementul contemporan al pacienților cu boală coronariană stabilă, *Am J Cardiol* 114:1607, 2014.
 42. Morrow DA, Boden WE: Boală cardiacă ischemică stabilă. În Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al, editori: *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier, pp 1182-1244.
 43. Eged M, Shaw S, Mohammad B și colab.: Utilizarea insuficientă a beta-blocantelor la pacienții cu boală cardiacă ischemică și boală pulmonară obstructivă cronică concomitentă, *QJM* 98:493, 2005.
 44. Grupul de studiu MERIT-HF: Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 353:2001, 1999.
 45. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al.: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Efectul carvedilolului asupra morbidității pacienților cu insuficiență cardiacă cronică severă: rezultatele Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study, *Circulation* 106:2194, 2002.
 46. Studiul II privind insuficiența cardiacă Bisoprolol (CIBIS-II): un studiu randomizat, *Lancet* 353(9146):9, 1999.
 47. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF și colab.: Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Compararea dintre carvedilol și metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): un studiu controlat randomizat, *Lancet* 362(9377):7, 2003.
 48. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al.: β-Utilizarea blocanților și rezultatele clinice la pacienții stabili în ambulatoriu cu și fără boală coronariană, *JAMA* 308:1340, 2012.
 49. Rienstra M, Damman K, Mulder BA: Beta-blocante și rezultat în insuficiența cardiacă și fibrilația atrială: o meta-analiză, *JACC Heart Fail* 1(1):21, 2013.
 50. Messerli FH, Bangalore S, Yao SS, Steinberg JS: Cardioprotection with beta-blockers: myths, facts and Pascal's wager, *J Intern Med* 266(3):232, 2009.
 51. Catterall WA: Canale de calciu dependente de tensiune, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:a003947, 2011.
 52. Vergouwen MDI, Vermeulen M, de Haan RJ, și colab.: Antagoniștii de calciu dihidropiridină cresc activitatea fibrinolitice: o revizuire sistematică, *J Cereb Blood Flow Metab* 27:1293, 2007.
 53. Mason RP: Mecanisme de stabilizare a plăcii pentru blocantul canalelor de calciu dihidropiridină amlodipină: revizuirea dovezilor, *Atherosclerosis* 165:191, 2002.
 54. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y și colab.: Efectele prognostice ale blocantelor canalelor de calciu la pacienții cu angină vasospastică - o meta-analiză, *Circ* J 74:1943, 2010.
 55. Miwa Y, Masai H, Shimizu M: Efecte diferențiale ale blocantelor canalelor de calciu asupra funcției endoteliale vasculare la pacienții cu angină spastică coronariană, *Circ J* 73:713, 2009.
 56. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, și colab.: Efectul agenților antihipertensivi asupra evenimentului cardiovascular la pacienții cu boală coronariană și tensiune arterială normală: studiul CAMELOT: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 292:2217, 2004.
 57. Lubsen J, Wager G, Kirwan BA și colab.: Efectul nifedipinei cu acțiune lungă asupra mortalității și morbidității cardiovasculare la pacienții cu angină pectorală stabilă simptomatică și hipertensiune arterială: studiul ACTION, *JAMA* 10:2217, 2004.
 58. Pitt B, Byington RP, Furberg CD și colab.: For the PREVENT Investigators. Efectul amlodipinei asupra progresiei aterosclerozei și apariției evenimentelor clinice, *Circulation* 102:1503, 2000.
 59. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, și colab.: Restenoza și rezultatul clinic la pacienții tratați cu amlodipină după angioplastie: rezultate din studiul coronarian angioplastie Amlodipine RESTenosis Study (CAPARES), *J Am Coll Cardiol* 35:592, 2000.
 60. Chandra KS, Ramesh G: Blocantul canalelor de calciu de a patra generație: cilindipină, *Indian Heart J* 65:691, 2013.
 61. Tanaka H, Shigenobu K: clorhidrat de efonidipină: un blocant dublu al canalelor Ca²⁺ de tip L și T,

Cardiovasc Drug Rev 20:81, 2002.

62. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M și colab.: Tratamentul hipertensiunii la pacienții cu boală coronariană. O declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Societatea Americană de Hipertensiune, *J Am Coll Cardiol* 65(18):1998, 2015.

63. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA și colab.: The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): Evaluarea terapiei cronice cu inhibitori ai ECA la pacienții cu boală cardiacă ischemică și funcție ventriculară stângă conservată, *Am J Cardiol* 87:1058, 2001.
64. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.: For the PEACE Trial Investigators. Inhibirea enzimelor de conversie a angiotensinei în boala coronariană stabilă, *NEngl J Med* 351:2058, 2004.
65. Baker WL, Coleman CI, Kluger J și colab.: Revizuire sistematică: eficacitatea comparativă a -inhibitorilor enzimelor de conversie a sin-angiotensinului sau a blocanților receptorilor angiotensinei II pentru boala cardiacă ischemică, *Ann Intern Med* 151:861, 2009.
66. Ferrari R, Fox K: Perspectivă asupra modului de acțiune al inhibiției ACE în boala coronariană: povestea finală „EUROPA”, *Drugs* 69:265, 2009.
67. Pepine CJ, Rouleau JL, Annis K și colab.: Efectele inhibării enzimelor de conversie a angiotensinei asupra ischemiei tranzitorii: trialul quinapril anti-ischemie și simptome de reducere a anginei (QUASAR), *J Am Coll Cardiol* 42:2049, 2003.
68. Yusuf S, Teo KK, Pogue J și colab.: Pentru investigatorii ONTARGET: telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare, *NEngl J Med* 358:1547, 2008.
69. Yusuf S, Teo K, Anderson C și colab.: Pentru studiul de evaluare aleatorie cu telmisartan la subiecții intoleranți la ACE cu boală cardiovasculară (TRANSCEND) Investigatori: efectele telmisartanului blocant al receptorilor de angiotensină asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat intoleranți la inhibitorii angiotensinei, controlul randomizat, conversia aleatorie a inhibitorilor angiotensinei: 372(9644):1174, 2008.
70. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, și colab.: Pentru Valsartan în investigatorii studiului de infarct miocardic acut: valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau ambele, *N Engl J Med* 349:1803, 2003.
71. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, și colab.: Pentru grupul de studiu VALUE: rezultate la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat tratați cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE, *Lancet* 363:2022, 2004.
72. Sica DA: The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation trial: a study in contrasts, *Hypertension* 48:362, 2006.
73. Dickstein K, Kjekshus J: Pentru Comitetul Director OPTIMAAL al Grupului de Studiu OPTIMAAL: efectele losartanului și captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu risc ridicat după infarctul miocardic acut: studiul randomizat OPTIMAAL: studiu optim în infarctul miocardic cu angiotensină II Angiotensină, Angiotensin II An 260 2002.
74. Scirica BM, Morrow DA, Ranolazina la pacienții cu angină și boală coronariană, *Curr Cardiol Rep* 9:272, 2007.
75. Conti CR: Inhibirea oxidării parțiale a acizilor grași (pFOX): o nouă terapie pentru angina pectorală stabilă cronică, *Clin Cardiol* 26:161, 2003.
76. Klocke FJ: Ranolazina și echilibrul cerere-ofertă al miocardului, *J Am Coll Cardiol* 46:1803, 2005.
77. Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H: Inhibirea curentului de sodiu tardiv ca principiu potențial de protecție cardio: efectele inhibitorului de curent de sodiu tardiv ranolazină, *Heart* 92:iv6, 2006.
78. Vitulano N, Cialdella P, Gustapane M, et al.: Ranolazine: beyond the treatment of chronic stable angina pectoris, *Int J Clin Cardiol* 2:039, 2015.
79. Chaitman BR: Ranolazina pentru tratamentul anginei cronice și utilizarea potențială în alte afecțiuni cardio-vasculare, *Circulation* 113:2462, 2006.
80. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO și colab.: Efecte anti-ischemice și supraviețuire pe termen lung în timpul monoterapiei cu ranolazină la pacienții cu angină cronică severă, *J Am Coll Cardiol* 43:1375, 2004.
81. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO și colab.: Efectele ranolazinei cu atenolol, amlodipină sau diltiazem asupra toleranței la efort și frecvenței anginei la pacienții cu angină cronică severă: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 291:309, 2004.
82. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E și colab.: Eficacitatea ranolazinei la pacienții cu observații de angină cronică din MERLIN-TIMI 36 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (Eficiență metabolică cu ranolazină pentru mai puțină ischemie în sindromurile de creștere a segmentului non-ST) *Cardiol coronarian acut, sindroame de elevație J*. 53:1510, 2009.
83. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A și colab.: Eficacitatea antianginoasă a ranolazinei atunci când este adăugată la tratamentul cu amlodipină: studiul ERICA (Eficacitatea Ranolazinei în angina cronică), *J Am Coll Cardiol* 48:566, 2006.
84. Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA și colab.: Medicamente pentru scăderea glucozei și sarcina angină la pacienții cu boala coronariană stabilă: rezultate din evaluarea diabetului de tip 2 a ranolazinei la subiecții cu angină cronică stabilă (TERISA), *Am Heart J* 170:753, 2015.
85. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shuffelt CL, și colab.: Un studiu randomizat, controlat cu placebo de inhibare tardivă a curentului de Na (ranolazină) în disfuncția microvasculară coronariană (CMD): impact asupra anginei și rezervei de perfuzie miocardică, *Eur Heart J* 37:1504-1513, 2016.
86. Koster R, Kaehler J, Meinertz T: Pentru grupul de studiu REDUCTION: tratamentul anginei pectorale stabile cu ivabradină în practica zilnică: studiul REDUCTION, *Am Heart J* 158:e51, 2 009.
87. Speranza L, Franceschelli S, Riccioni G: Efectele biologice ale ivabradinei în bolile cardiovasculare, *Molecules* 17:4924, 2012.
88. Nawarskas JJ, Bowman BN, Anderson JR: Ivabradine: un medicament unic și intrigant pentru tratarea bolilor cardiovasculare, *Cardiol Rev* 23:201, 2015.
89. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al.: Efectele ivabradinei la pacienții cu angină stabilă care primesc blocante și în funcție de frecvența cardiacă inițială: o analiză a studiului ASSOCIATE, *Int J Cardiol* 168:789, 2013.
90. Swedberg K, Komajda M, Bohm M și colab.: Ivabradina și rezultatele în insuficiența cardiacă cronică (SHIFT): Un studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 376:875, 2010.
91. Fox K, Ford I, Steg PG și colab.: Investigatori FRUMOSI. Ivabradină pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică ventriculară stângă (FRUMOS): un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, *Lancet* 372(9641):807, 2008.
92. Fox K, Ford I, Steg PG și colab.: SIGNIFY Investigators. Ivabradina în boala coronariană stabilă fără insuficiență cardiacă clinică, *N Engl J Med* 371(12):1091, 2014.
93. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M: Manipularea metabolică în boala cardiacă ischemică, o abordare nouă a tratamentului, *Eur Heart J* 25:634, 2004.
94. Dvir D, Battler A: Terapii medicamentoase convenționale și noi pentru ameliorarea ischemiei miocardice, *Cardiovasc Drugs Ther* 24:319, 2010.
95. Sommet A, Azais-Vuillemin C, Bagheri H, et al.: Trimetazidine: a new cause for drug-induced parkinsonism? *Mov Disord* 20:1080, 2005.
96. Simpson D, Wellington K: Nicorandil. O revizuire a utilizării sale în gestionarea anginei pectorale stabile, inclusiv a pacienților cu risc ridicat, *Drugs* 64:1941, 2004.
97. Tamura YJS, Ciampicotti RJS, Schotborgh CE, de Kam P-JE: O comparație a nicorandilului cu mononitrat de izosorbid la pacienții vârstnici cu boala coronariană stabilă: studiul SNAPE, *Am Heart J* 139:939, 2000.
98. Sakamoto T, Kaikita K, Miyamoto S, și colab.: Efectele nicorandilului asupra capacității fibrinolitice endogene la pacienții cu boală coronariană, *Circ* 68:232, 2004.
99. Grupul de studiu SWAN: Comparația efectelor anti-ischemice și antianginoase ale nicorandilului și amlodipinei la pacienții cu angină pectorală stabilă simptomatică: studiul SWAN, *J Clin Basic Cardiol* 2:213, 1999.
100. Grupul de studiu IONA: Efectul nicorandilului asupra evenimentelor coronariene la pacienții cu angină stabilă: studiul randomizat Impact of Nicorandil in Angina (IONA), *Lancet* 359:1269, 2002.
101. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, și colab.: Efectele nicorandilului asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană în studiul Japanese Coronary Artery Disease (JCAD), *Circ* 74:503, 2 010.
102. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM: Cardioprotecție prin deschiderea canalului K_{ATP} în angina instabilă. Este aceasta o manifestare clinică a precondiționării miocardice? Rezultatele unui studiu randomizat cu nicorandil. Ancheta CESAR 2. Studii clinice europene în angină și revascularizare, *Eur Heart J* 20:51, 1999.
103. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.: 2013 Ghidurile ESC privind managementul bolii coronariene stabile. Grupul de lucru pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 34:2949, 2013.
104. National Clinical Guideline Centre: *Management of Stable Angina*, Londra, 2011, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
105. Messin R: Efectul comparativ pe termen scurt al molsidominei administrate o dată pe zi asupra anginei pectorale cronice în populațiile de pacienți coronarieni ai medicilor generali și ai cardiologilor, *Adv Ther* 31:91, 2014.
106. Husted SE, Ohman EM: Terapii farmacologice și emergente în tratamentul anginei cronice, *Lancet* 386:691, 2015.
107. Henry TD, Satran D, Jolicœur EM: Tratamentul anginei refractare la pacienții neadevățați pentru revascularizare, *Nat Rev Cardiol* 11:78, 2014.
108. Rajendra NS, Ireland S, George J, și colab.: Perspective mecaniciste în utilizarea terapeutică a alopurinolului în doze mari în angina pectorală, *J Am Coll Cardiol* 58:820, 2011.
109. Noman A, Ang DS, Ogston S și colab.: Efectul dozei mari de alopurinol asupra exercițiului la pacienții cu angină cronică stabilă: un studiu încrucișat randomizat, controlat cu placebo, *Lancet* 375:2161, 2010.
110. Lerman A, Burnett JC, Higano ST și colab.: Suplimentarea pe termen lung cu l-arginine îmbunătățește funcția endotelială coronariană a vaselor mici la om, *Circulation* 97:2123, 1998.
111. Loscalzo J: Efecte adverse ale L-argininei suplimentare în ateroscleroză: consecințele stresului de metilare într-un catabolism complex? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 23:3, 2003.
112. Krishnan U, Win W, Fisher M: Primul raport al utilizării cu succes a bosentanului în angina vasospastică refractară, *Cardiology* 116:26, 2010.
113. Davidson MH: Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 agonists, *Amer J Cardiol* 108: 33B, 2001.
114. Dzerva V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R: Mildronat îmbunătățește toleranța la efort la pacienții cu angină stabilă: rezultatele unui studiu clinic pe termen lung, *Sem Cardiovasc Med* 16:3, 2010.
115. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D și colab.: Eficacitatea și siguranța fasudilului la pacienții cu angină pectorală stabilă: un studiu de fază 2 dublu-orb, controlat cu placebo, *J Am Coll Cardiol* 46:1803, 2005.
116. Sandersen JE, Haines CJ, Young L și colab.: Acțiunea anti-ischemică a terapiei de substituție hormonală combinată continuă estrogen-progestativ la femeile în postmenopauză cu angină pectorală stabilă: un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu grupe paralele, *J Cardiovasc Pharmacol* 38:0072.
117. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, et al.: For the TACT Investigators. Efectul regimului de chelare cu EDTA disodic asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic anterior, *JAMA* 309(12):1241, 2013.
118. Kim MC, Kini A, Sharma SK: Angina pectorală refractară: mecanisme și opțiuni terapeutice, *J Am Coll Cardiol* 39:923, 2002.
119. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al.: Meta-analysis of trials comparing β -blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina, *JAMA* 281:1927, 1999.
120. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ: Eficacitatea relativă a medicamentelor antianginoase utilizate ca terapie suplimentară la pacienții cu angină stabilă: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Eur J Prev Cardiol* 22(7):837, 2015.
121. Bangalore S, Messeri F, Cohen J, și colab.: Strategia de tratament bazată pe eliberare susținută de verapamil este echivalentă cu strategia de tratament pe bază de atenolol la reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic anterior: un substudiu internațional VERapamil SR-Trandolapril (INVEST). *Am Heart J* 156:2041, .
122. Shu DF, Dong BR, Lin XF și colab.: Beta-blocante pe termen lung pentru angina pectorală stabilă: revizuire sistematică și meta-analiză, *Eur J Prev Cardiol* 19:330, 2012.
123. Dargie HJ, Ford I, Fox KM: Total Ischemic Burden European Trial (TIBET) efectele ischemiei și tratamentul cu atenolol, nifedipină SR și combinația lor asupra rezultatului la pacienții cu angină cronică stabilă. Grupul de studiu TIBET, *Eur Heart J* 17:104, 1996.
124. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E și colab.: Efectele metoprololului vs verapamil la pacienții cu angină pectorală stabilă. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSP), *Eur Heart J* 17:76, 1996.
125. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA: Eficacitatea comparativă a ranolazinei vs atenolol pentru angina pectorală cronică, *Am. J. Cardiol* 95:311, 2005.
126. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T: Anchetatori de studiu ASOCIATI. Eficacitatea inhibitorului curentului I_t ivabradinei la pacienții cu angină cronică stabilă care primesc terapie cu blocante și : un studiu de 4 luni, randomizat, controlat cu placebo, *Eur Heart J* 30:540, 2009.
127. Fox K, Ford I, Steg PG și colab.: Ivabradină pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng (FRUMOS): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Lancet* 372:807, 2008.
128. Tardif JC, Ford I, Tendersa M și colab.: Eficacitatea ivabradinei, un nou inhibitor selectiv de I_t, în comparație cu atenolol la pacienții cu angină cronică stabilă, *Eur Heart J* 26:2529, 2005.
129. Detry JM, Leclercq PJ: Trimetazidine European Multicenter Study vs propranolol in stable angina pectoris: Contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring, *Am J Cardiol* 76:8B, 1995.
130. Szved H, Sadowski Z, Elikowski W și colab.: Tratamentul combinat în angina de efort stabil folosind trimetazidină și metoprolol: rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, multicentric (TRIMPOL II). TRIMPOL II în Polonia, *Eur Heart J* 22:2267, 2001.
131. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, și colab.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă. Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și Colegiul American de Chirurgie, Asociația Americană de Chirurgie, Colegiul American de Prevenție Asociația Asistentelor Cardiovasculare, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *J Am Coll Cardiol* 60(24):e44-e164, 2012.
132. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach A, et al.: 2013 ESC ghiduri privind managementul bolii coronariene stabile. Grupul de lucru pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 34:2949, 2013.
133. McGillion M, Arthur HM, Cook A și colab.: Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society Joint Guidelines, *Can J Cardiol* 28(2):S20, 2012.



INTRODUCERE, 303

AGENȚI ANTIPLACHETICI, 303

Aspirina, 303

P2Y₁₂ Inhibitori, 304

Terapie antiplachetă duală peste 1 an, 311

Terapie antiplachetă unică cu un agent nou, 312

ANTICOAGULANTE, 313

Combinație triplă în prevenția secundară după sindromul coronarian acut, 313

Combinație triplă la pacienții cu indicație pentru terapia anticoagulantă orală, 314

PERSPECTIVE DE VIITOR, 316

Este aspirina cu adevărat piatra de temelie a terapiei antiplachetare la pacienții cu boală coronariană?, 316

Care este durata optimă a DAPT după implantarea stentului?, 316

CONCLUZII, 319

REFERINȚE, 319

INTRODUCERE

Boala coronariană cronică (CAD) este o afecțiune eterogenă care cuprinde pacienți cu antecedente de sindrom coronarian acut (SCA), pacienți cu antecedente de revascularizare coronariană prin intervenție coronariană percutanată (ICP) sau intervenție chirurgicală, pacienți cu simptome de angină stabilă, pacienți cu ischemie miocardică silențioasă și pacienți cu simptome de miocardie asimptomatică, dar cu semne imagistice de miocardie. CAD este cel mai adesea cauzată de ateroscleroza obstructivă, deși alte mecanisme, cum ar fi vasospasmul, pot contribui. În aceste diferite afecțiuni, rolul terapiei anticoagulante și antiplachetare este în principal de a minimiza riscul unui eveniment cardiac advers major, cum ar fi infarctul miocardic acut (IM), accidentul vascular cerebral sau decesul cardiovascular, prin prevenirea apariției sau creșterii unui tromb arterial ca o consecință a eroziunii sau rupturii plăcii. Deoarece eroziunea sau ruptura plăcii este omniprezentă în vascularizația coronariană a pacienților cu aterotromboză,¹ terapiile antitrombotice constituie o piatră de temelie a prevenției secundare.

Pentru a preveni tromboza coronariană și evenimentele coronariene acute la pacienții cu BC cronică, care reprezintă un grup cu risc ridicat,² un arsenal larg de agenți și strategii antitrombotice, variind de la terapia antitrombotică unică până la terapia antitrombotică dublă sau chiar triplă și diverși agenți anticoagulanți, este disponibil astăzi.

Odată cu acest număr tot mai mare de opțiuni și combinații, accentul s-a mutat de la utilizarea agenților din ce în ce mai puternici la găsirea echilibrului optim între riscurile trombotice și de sângerare la nivel individual, pentru a selecta combinația optimă, intensitatea și durata tratamentului pentru fiecare pacient. În cele din urmă, pacienții cu CAD care necesită terapie cu anticoagulant oral (OAC) pentru diferite afecțiuni, cum ar fi fibrilația atrială, reprezintă o proporție din ce în ce mai mare de pacienți cu un raport beneficiu/risc specific în ceea ce privește agenții antitrombotici.

AGENȚI ANTIPLACHETICI

Tromboza mediată de tromboci este un mecanism patofiziologic major care stă la baza trombozei coronariene.³ Trombocitele

aderă la plăcile rupte sau erodate, sunt activate, se agresează și eliberează mesageri secundari, care produc tromboză și vasoconstricție în continuare și servesc ca suprafață pentru activarea cascadei de coagulare (Fig. 21.1). Prin urmare, inhibarea activării sau agregării trombocitelor este o metodă foarte eficientă de prevenire a trombozei coronariene. Diferiții agenți antiplachetari existenți pot acționa în diferite puncte ale trombocitelor pentru a inhiba cascada de activare, amplificare și agregare a trombocitelor (vezi Fig. 21.1).

Aspirină

Aspirina (acidul acetilsalicilic) a fost mult timp și rămâne în mare măsură piatra de temelie a tratamentului antitrombotic pentru pacienții cu CAD cronică.

Receptorii tromboxanilor sunt exprimați în trombocite, celule inflamatorii, peretele vascular și plăcile aterosclerotice.⁴ Dozele mici de aspirină blochează ireversibil ciclooxigenaza-1 (COX-1), enzima care favorizează sinteza tromboxanului A₂ din acidul arahidonic, prin acetilarea unui reziduu de serină în apropierea locului catalitic îngust al canalului COX-1.⁵⁻⁶ Când dozele sunt crescute, aspirina inhibă atât COX-1 cât și COX-2, ducând la efecte antiinflamatorii și analgezice și poate, de asemenea, inhiba formarea clinului de prostată antiagregator. Prin urmare, dozele mici de aspirină sunt în general preferate.

Aspirina este absorbită rapid în stomac și intestinul subțire superior. Concentrația plasmatică atinge vârful la 30 până la 40 de minute după ingestia de aspirină neacoperită. În schimb, după administrarea formulărilor acoperite enteric, poate dura până la 3 sau 4 ore pentru ca concentrațiile plasmatică să atingă vârful, iar inhibarea tromboxanului poate fi mai puțin completă.⁷ Aspirina are un timp de înjumătățire plasmatică de 15 până la 20 de minute. În ciuda curățării rapide a aspirinei din circulație, efectul său antiplachetar durează toată viața unei trombocite. Pentru ca efectul său să fie tradus în prevenirea trombozei, inhibarea generării de tromboxan trebuie să fie mai mare de 95%.⁸ S-a demonstrat că administrarea zilnică a unei doze cât mai mici de 30 mg de aspirină are ca rezultat suprimarea completă a producției de tromboxan A₂ trombocitar după 1 săptămână, printr-un proces cumulativ de acetilare fracționată a COX-1 trombocitar neacetilat prin doze zilnice succesive de aspirină.⁹ Prin urmare, regimurile de 75 până la 100 mg de aspirină zilnic depășesc de

obicei doza minimă eficientă necesară pentru un efect farmacodinamic complet, găzduind un anumit grad de variabilitate interindividuală a răspunsului la medicament. Cu o generație zilnică de aproximativ 10% de noi trombocite, aproape

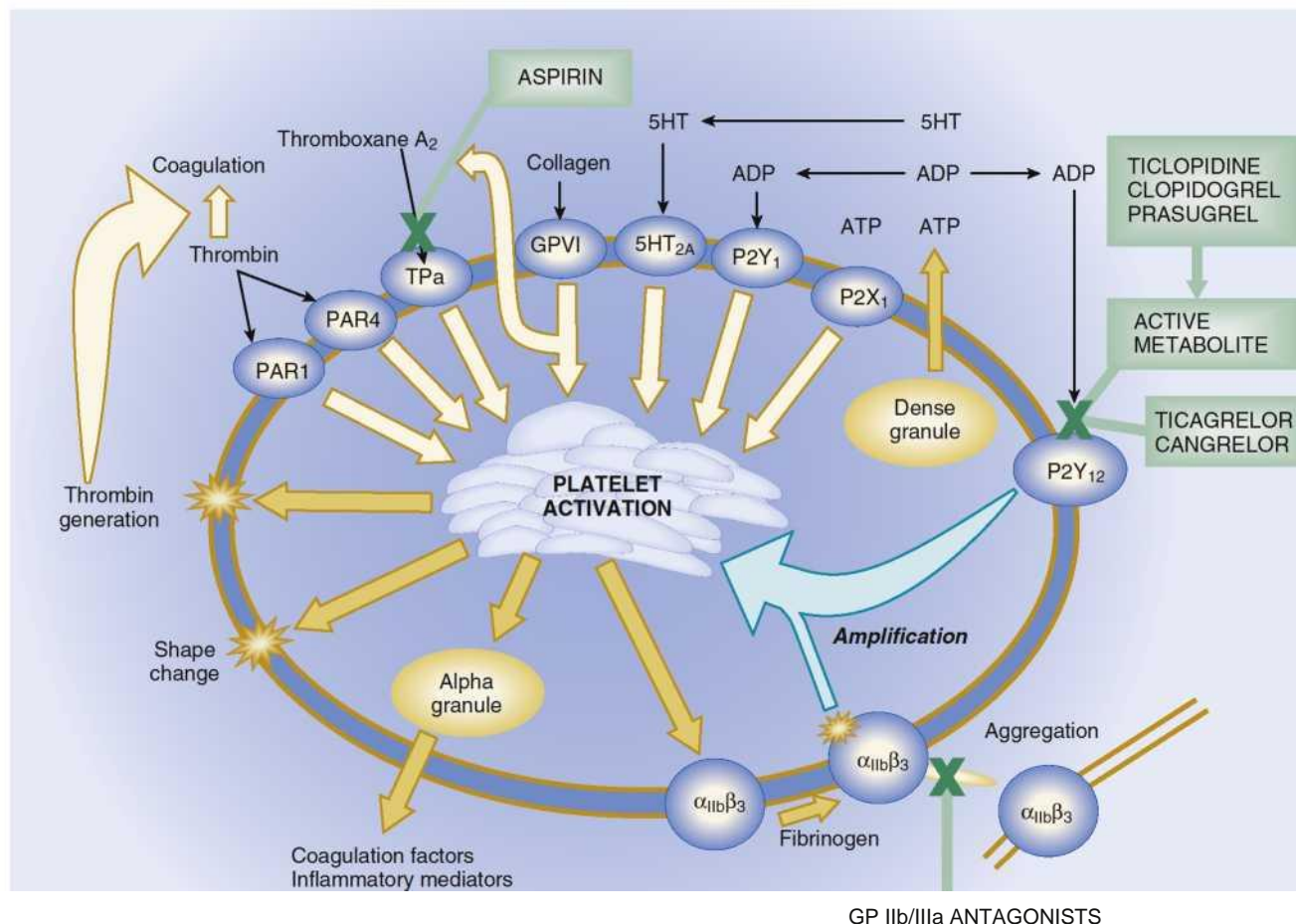


FIG. 21.1 Platelet activation and aggregation inhibitors. ADP, Adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; GP, glycoprotein; HT, hydroxytryptamine; PAR, protease-activated receptor; TP, thromboxane A₂ receptor. (From Storey RF. *Biology and pharmacology of the platelet P2Y₁₂ receptor*. Curr Pharm Des. 2006;12:1255.)

hemostaza primară normală poate fi recuperată în 2-3 zile de la ultima doză de aspirină. O rată mai rapidă a turnover-ului trombocitelor a fost raportată în situații proinflamatorii, cum ar fi diabetul¹⁰; aceasta poate reduce efectul farmacodinamic indus de aspirină. La pacienții cu diabet zaharat, administrarea de două ori pe zi a aspirinei s-a dovedit a duce la o mai mare inhibare a trombocitelor decât administrarea o dată pe zi.¹¹⁻¹² Cu toate acestea, implicațiile clinice ale acestei observații rămân de demonstrat.

Beneficiul aspirinei la pacienții cu CAD a fost documentat pe larg. O meta-analiză care a inclus 287 de studii care au evaluat agenții antiplachetari (aspirina fiind cea mai reprezentată), care a implicat 135.000 de pacienți, a demonstrat că terapia antiagregantă a redus rezultatele combinate ale IM nonfatal, accident vascular cerebral nefatal și deces vascular cu o treime (Fig. 21.2A) și fără un efect advers aparent asupra mortalității vasculare. decese) într-un grup larg de pacienți cu boli arteriale. În aceeași metaanaliză, dozele de 75 până la 150 mg au părut a fi la fel de eficiente ca și dozele mai mari (Fig. 21.2B). Datele din studiul CURRENT-OASIS 7, care a comparat doze mici (75-100 mg pe zi) și doze mari (300-325 mg pe zi) de aspirină la pacienții cu SCA, nu au găsit o reducere a eficacității cu doze mai mici, ci o reducere a riscului de sângerare gastrointestinală majoră (0,2% vs 0,04%; $p = 0,04\%$).¹³

P2Y₁₂ Inhibitori

P2Y₁₂ acționează ca antagoniști ai receptorului P2Y₁₂ de adenosin difosfat (ADP) plachetar, inhibând astfel agregarea plachetară. Această clasă farmacologică include tienopiridine (ticlopidină, clopidogrel și prasugrel), precum și ticagrelor (un inhibitor de

ticagrelor (un inhibitor de cicloppiridin-tridină) și CP-12-12. cangrelor (un inhibitor de ADP intravenos cu acțiune scurtă).

Ticlopidină

Ticlopidina a fost primul inhibitor P2Y₁₂ disponibil. Într-un studiu randomizat pe 650 de pacienți cu angină instabilă, ticlopidina a redus IM cu peste 50% (5,1% față de 10,9%; $p = 0,006$) în comparație cu „terapia convențională”.¹⁴ Cu toate acestea, aplicarea clinică a ticlopidinei a fost împiedicată de debutul său întârziat al acțiunii și de dezvoltarea neutropeniei (2,4%); din aceste motive, utilizarea ticlopidinei este în prezent abandonată în mare măsură.

Clopidogrel

Clopidogrelul este un promedicament care trebuie transformat într-un metabolit activ. După absorbție, 85% din clopidogrel este hidrolizat de esteraze într-un acid carboxilic inactiv; restul de 15% suferă un proces de oxidare în 2 etape prin izoenzimele citocromului P450 hepatic, în principal CYP2C19 (care este asociat cu ambele etape) și, într-o măsură mai mică, CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 și CYP3A5.¹⁵ Metabolitul tiol activ tranzitoriu se leagă în mod specific și ireversibil de receptorul plachetar P2Y₁₂. Inhibarea funcției trombocitelor la starea de echilibru apare după 5 până la 7 zile de administrare de întreținere a clopidogrelului; din acest motiv, se recomandă o doză de încărcare pentru a obține o inhibiție mai rapidă.

Clopidogrel ca terapie antiplachetă unică

Studiul randomizat major care susține utilizarea clopidogrelului la pacienții cronici cu CAD a fost Clopidogrel versus Aspirina la Pacienții cu Risc de Evenimente Ischemice (CAPRIE)

Categoria procesului cu date	Nu (%) evenimente vasculare		Ajustat observat- controlul așteptat	Varianta
	Numărul de încercări	Numărul de date antiplacheta		
Miocardic anterior infarct	12	1345/9984 (13,5)	1708/10.022 -159,8 (17,0)	567,6
Miocardic acut infarct	15	1007/9658 (10,4)	1370/9644 181,5 (14,2)	519,2
AVC	21	2045/11.493 (17,8)	2464/11.527 -152,1 (21,4)	625,8
Accident vascular	7	1670/20.418 (8,2)	1858/20.403 -94,6 (9,1)	795,3
Alte riscuri mari	140	1638/20.359 (8,0)	2102/20.543 -222,3 (10,2)	737,0
Subtotal: toate cu accident vascular	188	6035/51.494 (11,7)	7644/51.736 -715,7 (14,8)	2449,6
Toate încercările	195	7705/71.912 (10,7)	9502/72.139 -810,3 (13,2)	3244,9

Eterogenitatea reducerilor de șanse între:
5 categorii de încercare: $\chi^2=21,4$, $df=4$; $P=0,0003$
AVC acut v alt: $\chi^2=18,0$, $df=1$; $P=0,00002$

Odds ratio (CI)

Antiplatechetare:
control%
reducere a
cotelor
(SE)

25 (4)

30 (4)

22 (4)

11 (3)

26 (3)

25 (2)

22 (2)

OI

<

j

>

rău

Efectul tratamentului $P < 0,0001$

Raportul

cotelor (CI)

Regimul 1 - Regimul

2

%
reducere
a cotelor
(SE)

Categoria studiului cu date	Nu (%) de evenimente vasculare		Regimul 2 așteptat	Varianta
	Numărul de încercări	Numărul de observate Regimul 1		
Doze mai mari și mai mici de aspirină				
500-1000 mg v 75-325 mg*	7	227/1608 (14,1)	231/1589 -3,1 (14,5)	93,0
>75 mg v < 75 mgf	3	254/1795 (14,2)	234/1775 8,5 (13,2)	104,3
Subtotal	10	481/3403 (14,1)	465/3364 5,4 (13,8)	197,3

SMOCHIN. 21.2 (A) Beneficiul aspirinei la pacienții aterotrombotici în funcție de prezentarea clinică. **(B)** Efectul diferitelor doze de aspirină asupra evenimentelor vasculare. *Include un studiu care compară 1400 mg/zi vs 350 mg/zi și un altul (excluzând cei cu accident vascular cerebral acut) care compară 1000 mg/zi vs 300 mg/zi în rândul pacienților cărora li sa administrat și dipyridam ole. include două studii care compară 75-325 mg aspirină zilnic v <75 mg aspirină zilnic și un studiu cu 500-1500 mg aspirină zilnic v <75 mg aspirină zilnic. CI, Interval de încredere; SE, eroare standard. (Din Antithrombotic Trialists Collaboration: Meta-analiză colaborativă a trialurilor randomizate ale terapiei antiplachetare pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. BMJ. 2002;324:71.)

proces, ¹⁶ care au înrolat peste 19.000 de pacienți stabili cu aterotromboză (pacienți cu accident vascular cerebral ischemic anterior, infarct miocardic anterior sau boală arterială periferică [PAD]). CAPRIE a comparat clopidogrelul (75 mg pe zi) și aspirina (325 mg pe zi) în ceea ce privește reducerea riscului unui rezultat compozit (accident vascular cerebral ischemic, IM sau deces vascular). Pacienții cărora li sa administrat clopidogrel au avut o reducere relativă semnificativă, dar modestă, de 8,7% a rezultatului compozit, comparativ cu cei atribuiți aspirinei (5,83% față de 5,32%, respectiv; $p = 0,043$). Părea să existe o oarecare eterogenitate în beneficii în funcție de subgrupuri (P pentru interacțiune = 0,042), cel mai mare beneficiu relativ observat la pacienții cu PAD (Fig. 21.3). Având în vedere superioritatea modestă, costul clopidogrelului la acea vreme și baza mare de dovezi pentru aspirina, aspirina a rămas alegerea de primă linie pentru terapia antiagregant plachetar, dar clopidogrelul este o alternativă pentru pacienții care sunt intoleranți la aspirină.

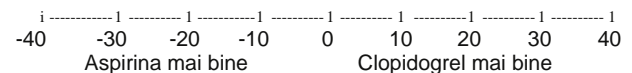
Terapie antiplachetă duală cu aspirină și clopidogrel

Odată cu apariția stentului coronarian, s-a părut că combinația de aspirină și un blocant oral al receptorilor P2Y₁₂ a fost necesară pentru a minimiza riscul de tromboză a stentului, ¹⁷⁻¹⁹ și terapia duală antiplachetă (DAPT) cu aspirină și clopidogrel a devenit rapid standardul de îngrijire pentru pacienții suptși

Reducerea riscului relativ
(%)! Accident
vascular
cerebral

MI |

PAD

I Toți
pacienții

SMOCHIN. 21.3 Efectul clopidogrelului comparativ cu aspirina în studiul CAPRIE. MI, infarct miocardic; PAD, boală arterială periferică. (De la CAPRIE Steering Committee: Un studiu randomizat, în orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienții cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329.)

PCI. Ulterior, această combinație a fost testată în SCA și rolul ei a fost extins la prevenția secundară.

MANAGEMENT

Prevenție secundară după sindromul coronarian acut

La pacienții cu SCA, beneficiul DAPT cu aspirină plus clopidogrel a fost stabilit în studiul randomizat CURE²⁰, care a înrolat peste 12.000 de pacienți cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI), cărora li s-a atribuit clopidogrel sau placebo pe un tratament de fond cu aspirină timp de până la 12 luni. Rezultatul primar (compozit de deces din cauza cardiovasculară, IM nonfatal sau accident vascular cerebral) a apărut la 9,3% dintre pacienții din grupul clopidogrel și 11,4% din grupul placebo ($p < 0,001$). În mod interesant, beneficiul clopidogrelului a început devreme, dar curbele evenimentelor au continuat să diverge timp de câteva luni, sugerând acumularea continuă a beneficiului de la DAPT în prevenția secundară (Fig. 21.4).

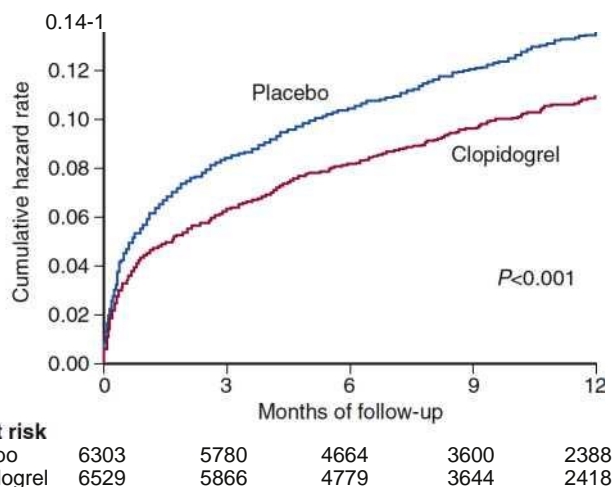


FIG. 21.4 Cumulative hazard rates for the first primary outcome during the 12 months of the CURE trial. (From Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527.)

Beneficiile DAPT cu aspirină plus clopidogrel au fost, de asemenea, demonstrate în IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI) în studiile CLARITY și COMMIT.^{21, 22} CLARITY²² au fost înrolați pacienți cu STEMI tratați cu tromboliza, care s-au prezentat în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor și au fost repartizați aleatoriu pentru a primi clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de 75 mg o dată pe zi) sau placebo. Clopidogrelul a redus rezultatul primar (un compus fie dintr-o arteră obturată legată de infarct, definită printr-un grad de flux de tromboliza în infarctul miocardic [TIMI] de 0 sau 1 la angiografie, deces sau MI RECURENT înainte de angiografie) cu 6,7% în termeni absoluți. COMMIT²¹ a randomizat peste 45.000 de pacienți chinezi în decurs de 24 de ore de la suspiciunea de infarct miocardic acut la clopidogrel sau placebo, în plus față de aspirină. Pacienții cărora li s-a administrat clopidogrel au prezentat o reducere relativă de 9% a rezultatului compozit primar de deces, reinfarct sau accident vascular cerebral (2121 [9,2%] clopidogrel vs 2310 [10,1%] placebo; $p = 0,002$). A

existat, de asemenea, o reducere relativă de 7% (interval de încredere [IC] 95% 1% până la 13%) a mortalității de toate cauzele (1726 [7,5%] vs 1845 [8,1%]; $p = 0,03$).

Deși perioadele de urmărire în studiile CLARITY și COMMIT au fost de 1 lună și în ciuda lipsei de date solide privind beneficiul pe termen lung al clopidogrelului în comparație cu placebo după STEMI, ghidurile internaționale recomandă 12 luni de DAPT după STEMI, ceea ce este în concordanță cu ghidurile non-STEMI. După 12 luni, tratamentul este, în general, redus la o singură terapie antiplachetă cu aspirină în doză mică.^{23, 24}

Pacienți stabili

Principalul studiu care a testat DAPT cu aspirină și clopidogrel

la pacienți stabili a fost studiul CHARISMA,^{24a} care a repartizat aleatoriu 15.603 de pacienți stabili să primească fie clopidogrel, fie placebo, pe lângă aspirină. Populația a fost oarecum

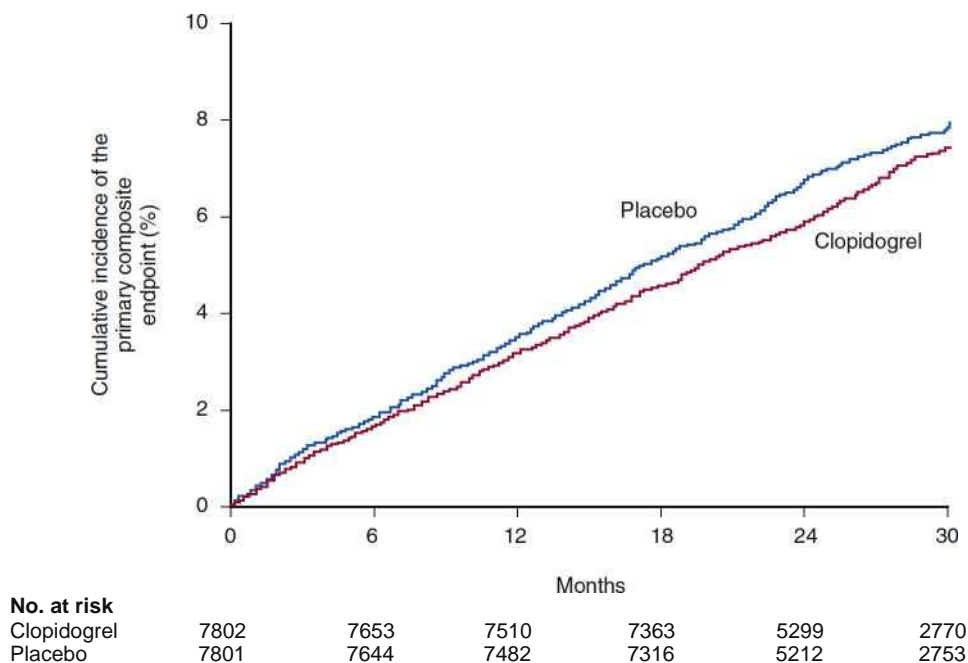


FIG. 21.5 Kaplan-Meier curves for the primary composite endpoint (cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke) in CHARISMA trial patients. (From Bhatt, DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706.)

eterogenă: pacienții erau eligibili pentru înscriere dacă prezentau factori de risc aterotrombotici multipli sau CAD documentat, boli cardiovasculare documentate sau PAD simptomatice documentate. Pacienții nu erau eligibili dacă aveau o indicație stabilită pentru terapia cu clopidogrel, cum ar fi SCA recent. După o urmărire mediană de 28 de luni, acolo

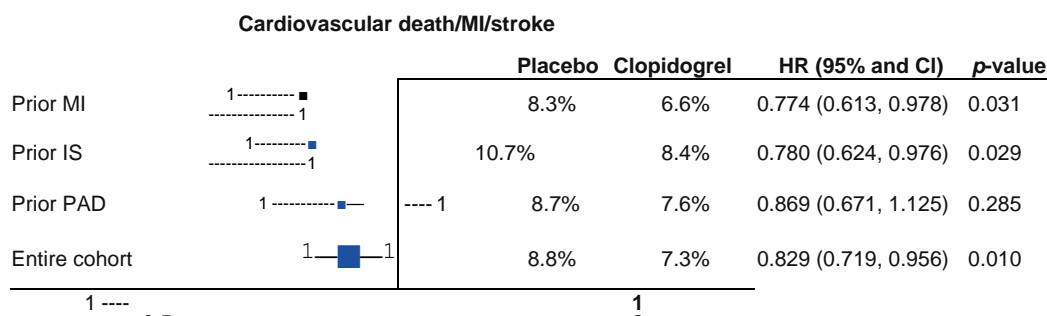


FIG. 21.6 Hazard ratios (HRs) for the primary endpoint in CHARISMA trial patients enrolled with prior myocardial infarction (MI), ischemic stroke (IS), or peripheral arterial disease (PAD). CI, Confidence interval. (From Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:19.)

nu a existat nicio diferență între cele două brațe de tratament în ceea ce privește riscul relativ (IC 0,93,95% 0,83 până la 1,05; $p = 0,22$) (Fig. 21.5).

A existat o interacțiune între tratament și profilul pacientului: pacienții cu ateroscleroză stabilă au beneficiat de tratamentul cu clopidogrel (raportul de risc [HR] 0,83, IC 95% 0,72 până la 0,96; $p = 0,01$) (Fig. 21.6).²⁵ În schimb, pacienții cu factori de risc nu au obținut niciun beneficiu (risc relativ 1,20, IC 95% 0,91 până la 1,59; $p = 0,20$).^{24a} Într-o analiză post-hoc,²⁵ incluzând doar pacienții cu evenimente cardiovasculare anterioare (IM anterior, accident vascular cerebral ischemic sau PAD simptomatic), rata decesului cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral a fost mai mică în brațul clopidogrel plus aspirină decât în brațul placebo plus aspirină: 7,3% față de 8,8% (HR 0,83,95% CI = 0,95, 0,961; fig. 21.7). În plus, spitalizările pentru ischemie au fost reduse (11,4% față de 13,2%; HR 0,86, 95% CI 0,76 până la 0,96; $p = 0,008$).²⁵ Nu a existat nicio diferență semnificativă în rata sângerărilor severe (1,7% vs 1,5%; HR 1,12,95% CI 0,81 până la 1,53; $p = 0,50$). Cu toate acestea, aceste subgrupuri și analizele post-hoc ale unui studiu negativ general nu au fost considerate suficiente pentru a schimba practica, iar terapia antiplachetă unică a rămas recomandarea pentru prevenirea secundară la pacienții cu CAD stabilă.

Limitele Clopidogrel

Clopidogrelul are limitări substanțiale, cu un efect antiplachetar moderat și un debut și decalare întârziate a acțiunii. În plus, răspunsul la clopidogrel este foarte variabil. Într-o serie de peste 500 de pacienți, s-a demonstrat că răspunsul subiecților la clopidogrel urmează o distribuție normală în formă de clopot (Fig. 21.8).²⁶

S-a demonstrat o eficacitate redusă a clopidogrelului la purtătorii de alele cu funcție redusă ale anumitor enzime, în special varianta comună CYP2C19*2. Pe clopidogrel, purtătorii acestei variante au rezultate clinice mai proaste decât cei care nu sunt purtători.²⁷⁻²⁹ Răspunsul redus la clopidogrel în rândul purtătorilor alelei cu funcție redusă poate fi, parțial, depășit cu doze crescute de clopidogrel.²⁸ Cu toate acestea, studiile nu au reușit să demonstreze că modificarea dozei de clopidogrel în funcție de testele funcționale sau genetice îmbunătățește rezultatele.³⁰⁻³²

Mai multe studii au încercat să adapteze doza de clopidogrel în funcție de testarea funcției trombocitelor sau de genotip. În studiul GRAVITAS, Price et al.³¹ au fost repartizați aleatoriu 2214 pacienți care au suferit PCI cu cel puțin un stent cu eliberare de medicament (DES) pentru tratamentul CAD stabil. Toți pacienții au fost tratați inițial cu aspirină plus clopidogrel. Funcția trombocitelor a fost măsurată utilizând testul VerifyNow P2Y₁₂, la 12 până la 24 de ore după PCI. Pacienții fără reactivitate ridicată la tratament (unități de reactivitate plachetară

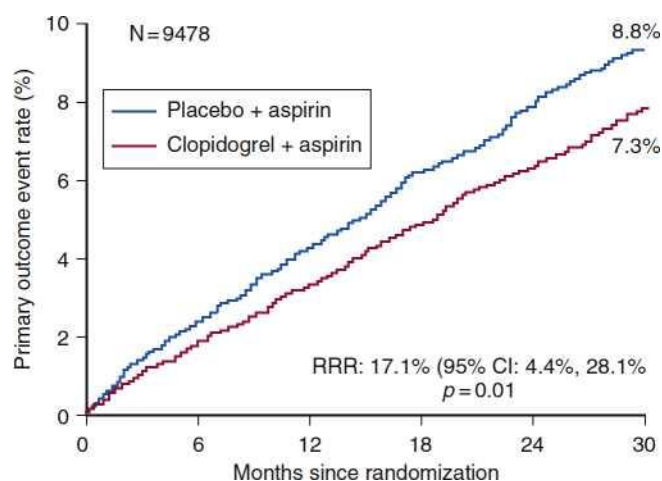


FIG. 21.7 Kapla n-Meier curves for the primary composite endpoint (cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke) in the CHARISMA trial subanalysis of patients with documented atherosclerotic disease. CI, Confidence interval; RRR, relative risk reduction. (From Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1982.)

[PRU] < 230) au fost menținuți în doza standard de clopidogrel (75 mg). Pacienții cu reactivitate ridicată la tratament (PRU > 230) au fost randomizați la

prima doză mare de clopidogrel (doză inițială de 600 mg și 150 mg ulterior) sau o doză standard de clopidogrel (fără doză de încărcare suplimentară, 75 mg pe zi). La 6 luni, obiectivul principal (deces din cauza vasculară, IM nefatal sau tromboză stent) a apărut la 25 de pacienți (2,3%) tratați cu doze mari de clopidogrel, comparativ cu 25 de pacienți (2,3%) cărora li s-a administrat doza standard de clopidogrel (HR 1,01,95% CI = 0,76; $p = 0,95$). Sângerarea severă sau moderată nu a crescut cu regimul cu doze mari. Prin urmare, utilizarea testului funcției trombocitelor pentru a ghida dozarea clopidogrelului nu a reușit să demonstreze superioritate în comparație cu o strategie de tratament standard.

Alte studii clinice au evaluat intensificarea tratamentului cu trombocite, cu trecerea la medicamente mai puternice, mai degrabă decât creșterea dozei de clopidogrel la pacienții cu reactivitate plachetară ridicată în timpul tratamentului; rezultatele au fost, de asemenea, negative (vezi mai jos).

Prasugrel

Prasugrel este o tienopiridină de a doua generație care, ca și clopidogrel, necesită conversia dintr-o formă inactivă într-un metabolit activ de către enzimele citocromului p450.³³ În comparație cu clopidogrelul, prasugrelul este metabolizat mai rapid și complet la componenta sa activă. Această diferență de metabolism permite prasugrelului să obțină un debut mai rapid

de acțiune și un nivel mai ridicat de inhibare a trombocitelor (Fig. 21.9), precum și o variabilitate interpacient redusă^{33, 34}

În procesul TRITON-TIMI 38,³⁵ prasugrel a fost comparat cu clopidogrel la 13 608 pacienți cu SCA (atât STEMI, cât și

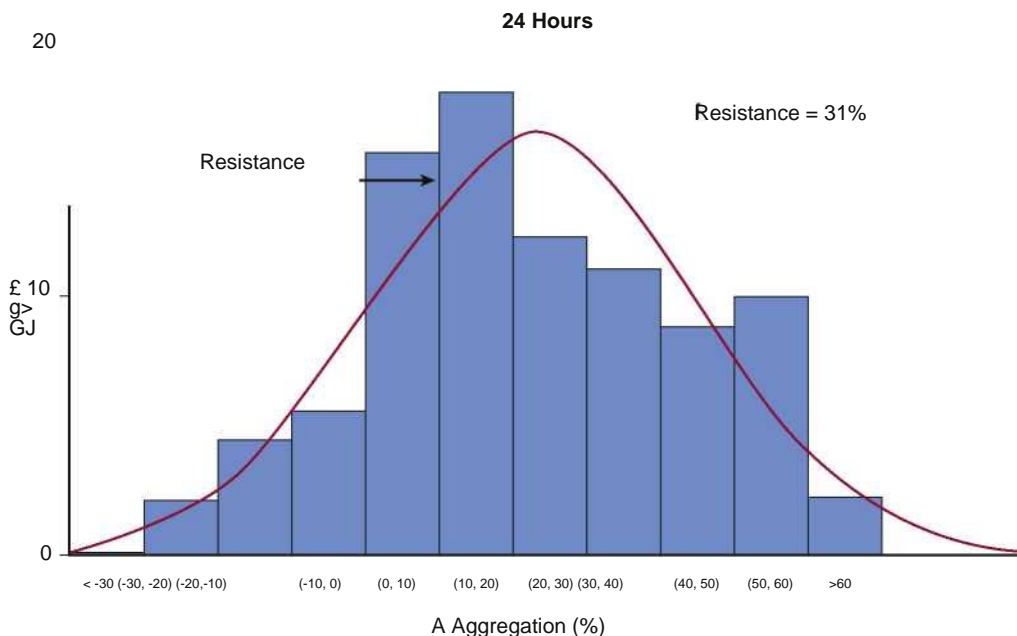
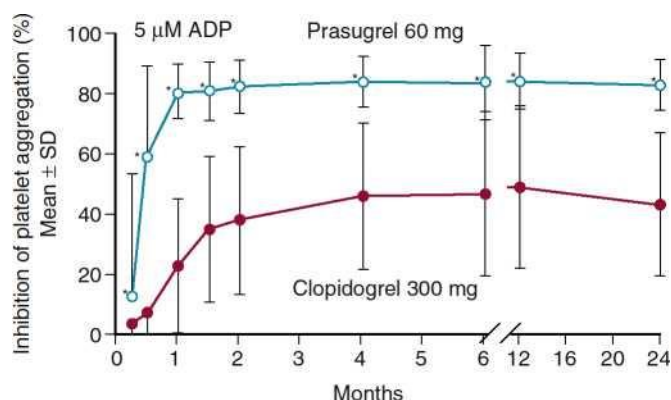


FIG. 21.8 Platelet aggregometry in response to adenosine diphosphate 24 hours after clopidogrel 300-mg loading dose. (From Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908.)



SMOCHIN. 21.9 Inhibirea agregării plachetare evaluată prin agregometrie ca răspuns la 5 μ M ADP după o doză de încărcare de prasugrel sau clopidogrel la subiecții sănătoși. * $p < 0,01$. SD, Abatere standard. (De la Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. O comparație a dozelor de încărcare de prasugrel și clopidogrel asupra funcției trombocitelor: magnitudinea inhibării trombocitelor este legată de formarea metaboliților activi. *Am Heart J*. 2007;153:66.e9.)

NSTE ACS) programat pentru PCI, cu o durată de tratament cuprinsă între 6 și 15 luni. Punctul final compozit primar de eficacitate al morții cardiovasculare, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral nefatal a fost redus de prasugrel (HR pentru prasugrel vs clopidogrel 0,81,95% CI 0,73 până la 0,90; $p < 0,001$). În schimb, sângerarea majoră care nu este legată de grefa de bypass coronarian (CABG) a fost crescută cu aproximativ o treime (HR 1,32, 95% CI 1,03 până la 1,68; $p = 0,03$) (Fig. 21.10). Nu s-au observat diferențe în toate cauzele sau mortalitatea cardiovasculară între brațele de tratament.

O analiză post-hoc de subgrup a studiului TRITON-TIMI 38 a arătat că pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani și cu o greutate corporală mai mică de 60 kg nu au obținut niciun beneficiu clinic net de la prasugrel și că la pacienții cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu (AIT), prasugrel a fost asociat cu un prejudiciu net (Fig. 21.11). Prin urmare, prasugrelul este contraindicat la pacienții cu AIT sau accident vascular cerebral anterior și există o avertizare pentru pacienții cu vârsta peste 75 de ani sau cu o greutate corporală mai mică de 60 kg.

În studiul TRITON-TIMI 38, prasugrel a fost inițiat în faza acută și a continuat până la 15 luni. Analizele de reper secundare pentru eficacitate, siguranță și beneficiu clinic net au fost

efectuate de la randomizare până în ziua a treia și din ziua a treia până la sfârșitul studiului. S-au observat reduceri semnificative ale evenimentelor ischemice, inclusiv IM, tromboza stentului și revascularizarea urgentă a vasului țintă, cu utilizarea prasugrelului în primele trei zile și din ziua a treia până la sfârșitul studiului. Ratele de sângerare majore TIMI non-CABG au fost similare cu clopidogrel în primele trei zile, dar au fost mai mari cu prasugrel din ziua a treia până la sfârșitul studiului. Evaluarea beneficiului clinic net a favorizat prasugrel atât la începutul cât și la sfârșitul studiului.³⁶ Prin urmare, acest studiu susține utilizarea prasugrelului în loc de clopidogrel în prevenția secundară la pacienții cu SCA supuși PCI, timp de aproximativ un an, după care tratamentul este redus la o singură terapie antiplachetă cu aspirină.

Cu toate acestea, studiul TRITON-TIMI 38 nu a inclus - pacienți tratați medical. Procesul TRILOGY³⁷ Prin urmare, a fost conceput special pentru a compara prasugrelul cu clopidogrelul la pacienții care prezintă SCA NSTEMI și gestionăți fără intervenție. După o urmărire mediană de 17 luni, obiectivul principal de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic sau accident vascular cerebral în rândul pacienților cu vârsta mai mare de 75 de ani a apărut la 13,9% din grupul prasugrel și 16,0% din grupul clopidogrel (HR în grupul prasugrel 0,91,95%; IC = 1,029 $p = 0,02$). Prin urmare, acest studiu nu sprijină utilizarea prasugrel la pacienții cu NSTEMI SCA tratați conservator în faza acută sau în prevenția secundară.

Utilizarea prasugrelului nu a fost evaluată la pacienți stabili neselectați. În procesul TRIGGER PCI,³² pacienții cu CAD stabilă care au suferit PCI cu cel puțin o implantare DES au avut o evaluare sistematică a reactivității trombocitelor la clopidogrel 75 mg cu sistemul VerifyNow P2Y₁₂. Pacienții cu reactivitate mare a trombocitelor au fost repartizați aleatoriu la prasugrel 10 mg pe zi sau clopidogrel 75 mg pe zi. Obiectivul principal de eficacitate al morții cardiace sau IM la 6 luni nu a apărut la niciun pacient tratat cu prasugrel, comparativ cu un pacient tratat cu clopidogrel. Având în vedere rata scăzută a evenimentelor ischemice în acest studiu, utilitatea clinică a prasugrelului pe baza evaluării funcției trombocitelor la pacienții stabili nu a fost stabilită.

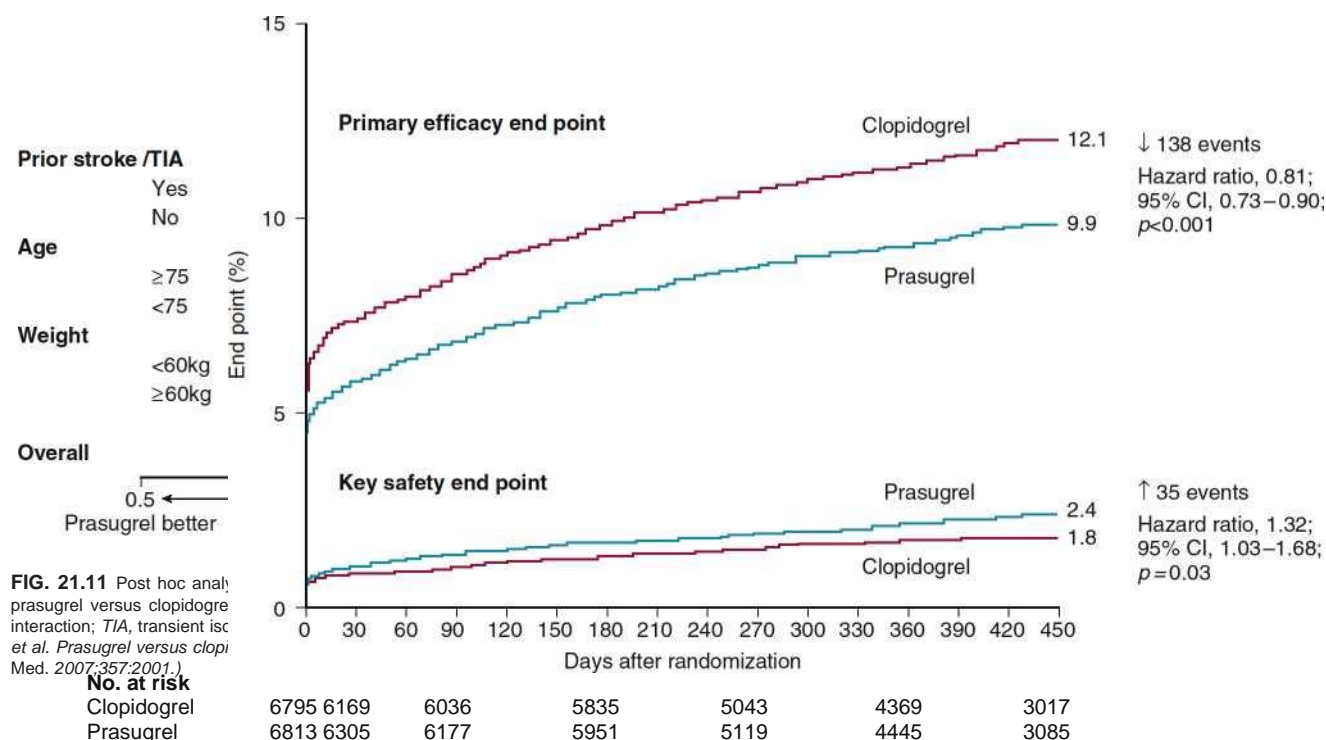


FIG. 21.10 Kaplan-Meier curves for the primary efficacy endpoint (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) and the key safety endpoint (major bleeding) in patients on clopidogrel or prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial. CI, Confidence interval. (From Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001.)

În mod similar, studiul ARCTIC³⁰ a repartizat aleatoriu 2440 de pacienți programați pentru stentarea coronariană (excluzând pacienții cu STEMI) unei strategii de monitorizare a funcției trombocitelor (evaluată cu VerifyNow și testele cu aspirină la punctul de îngrijire), cu ajustarea medicamentului (doză de încărcare suplimentară de clopidogrel sau prasugrel urmată de o doză zilnică de întreținere de 150 mg prasugrel sau clopidogrel) pacienți cu răspuns slab la terapia antiplachetă sau la o strategie convențională fără monitorizare și ajustare a medicamentelor. Obiectivul primar a apărut la 34,6% dintre pacienții din grupul de monitorizare față de 31,1% dintre cei din grupul cu tratament convențional (HR 1,13, 95% CI 0,98 până la 1,29; $p = 0,10$).

Rezultatele studiilor TRIGGER-PCI și ARCTIC nu susțin utilizarea prasugrelului pe baza testelor funcției trombocitelor la pacienții stabili. În consecință, ghidurile actuale nu susțin utilizarea de rutină a unui test de funcționare a trombocitelor pentru a ghida terapia antiplachetă.

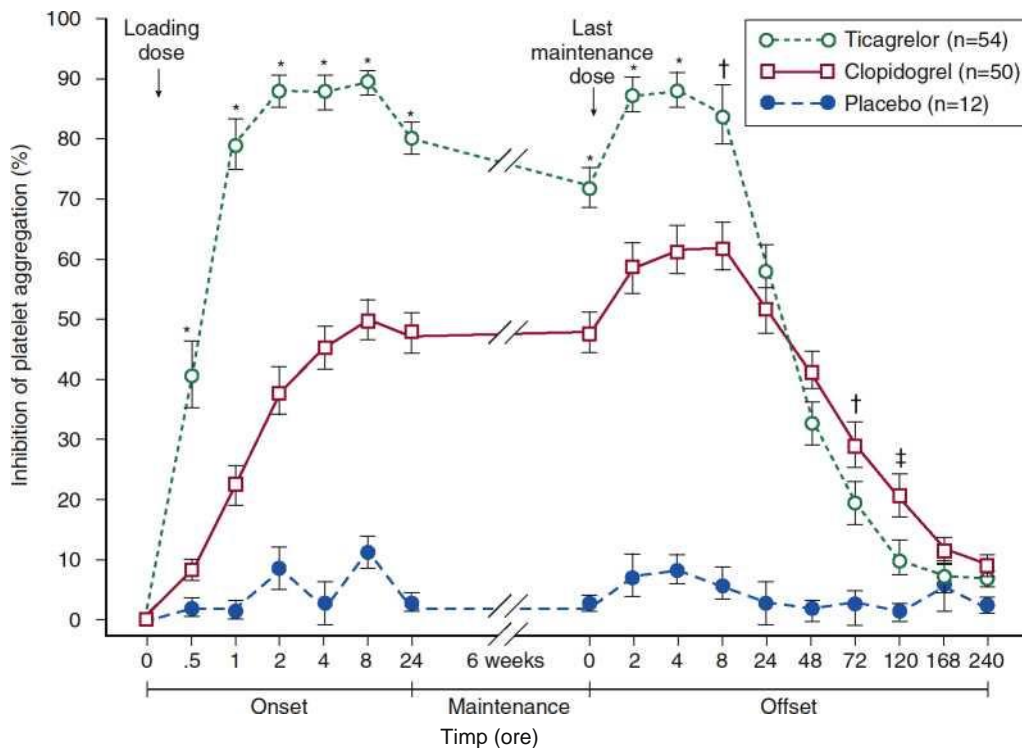
Ticagrelor

Ticagrelor este un antagonist oral reversibil și cu acțiune directă al receptorului ADP $P_{2Y_{12}}$. S-a demonstrat că ticagrelor asigură un debut mai rapid și o inhibare mai mare a agregării plachetare decât clopidogrelul.^{38,39} În studiul ONSET/OFFSET, debutul și compensarea inhibării plachetare au fost comparate între

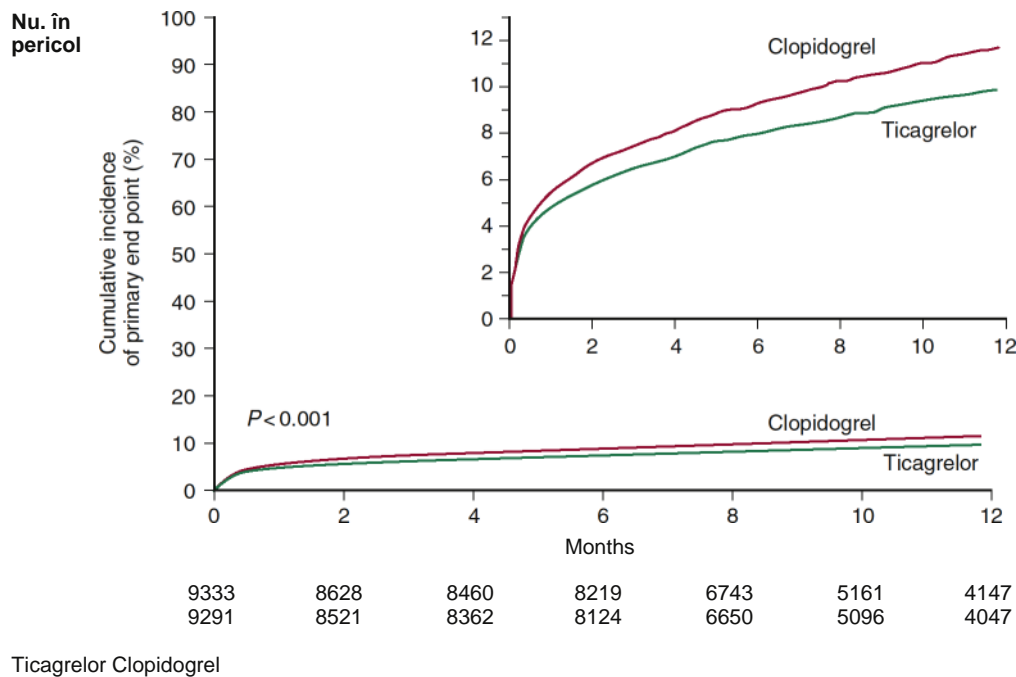
pacienții tratați cu clopidogrel și ticagrelor. Ticagrelor a obținut o inhibare mai rapidă a trombocitelor decât o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel; aceasta a fost susținută în timpul fazei de întreținere, iar compensarea ticagrelor a fost mai rapidă după întreruperea medicamentului (Fig. 21.12).⁴⁰

Ticagrelor la pacienții cu sindrom coronarian acut

Eficacitatea clinică a ticagrelor la pacienții cu SCA a fost evaluată în studiul PLATO.⁴¹ În acest studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, ticagrelor (doză de încărcare de 180 mg și apoi 90 mg pe zi) a fost comparat cu clopidogrel (doză de încărcare de 300 până la 600 mg și apoi 75 mg pe zi) la 18 624 de pacienți internați în spital cu SCA cu sau fără creșterea ST-eg. La 12 luni, obiectivul principal (compozit de deces din cauze cardiovasculare, IM sau accident vascular cerebral) a apărut la 9,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat ticagrelor, comparativ cu 11,7% dintre cei cărora li s-a administrat clopidogrel (HR 0,84, 95% CI 0,77 până la 0,92; $p < 0,0021$) (Fig. 0.002). Important, decesul din cauza cardiovasculară (un obiectiv secundar predefinit) a fost, de asemenea, redus (4,0% vs 5,1%; HR 0,79, 95% CI 0,69 până la 0,91; $p = 0,001$). Nu a fost observată nicio diferență în ratele de sângerare majoră sau de transfuzie între grupurile tratate cu ticagrelor și clopidogrel (11,6% vs 11,2%; $p = 0,43$) când



SMOCHIN. 21.12 Inhibirea agregării plachetare cu ticagrelor versus clopidogrel. * $P < 0,0001$, + $P < 0,005$, f $P < 0,05$, ticagrelor vs clopidogrel. (De la Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Evaluarea randomizată dublu-orb a ONSET și OFFSET a efectelor antiplachetare ale ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu boală coronariană stabilă: studiul ONSET/OFFSET. Circulation. 2009;120:2577.)



SMOCHIN. 21.13 Estimarea Kaplan-Meier cumulată a momentului de apariție a obiectivului primar (compoziție de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) în studiul PLATO. (Din Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med. 2009;361:1045.)

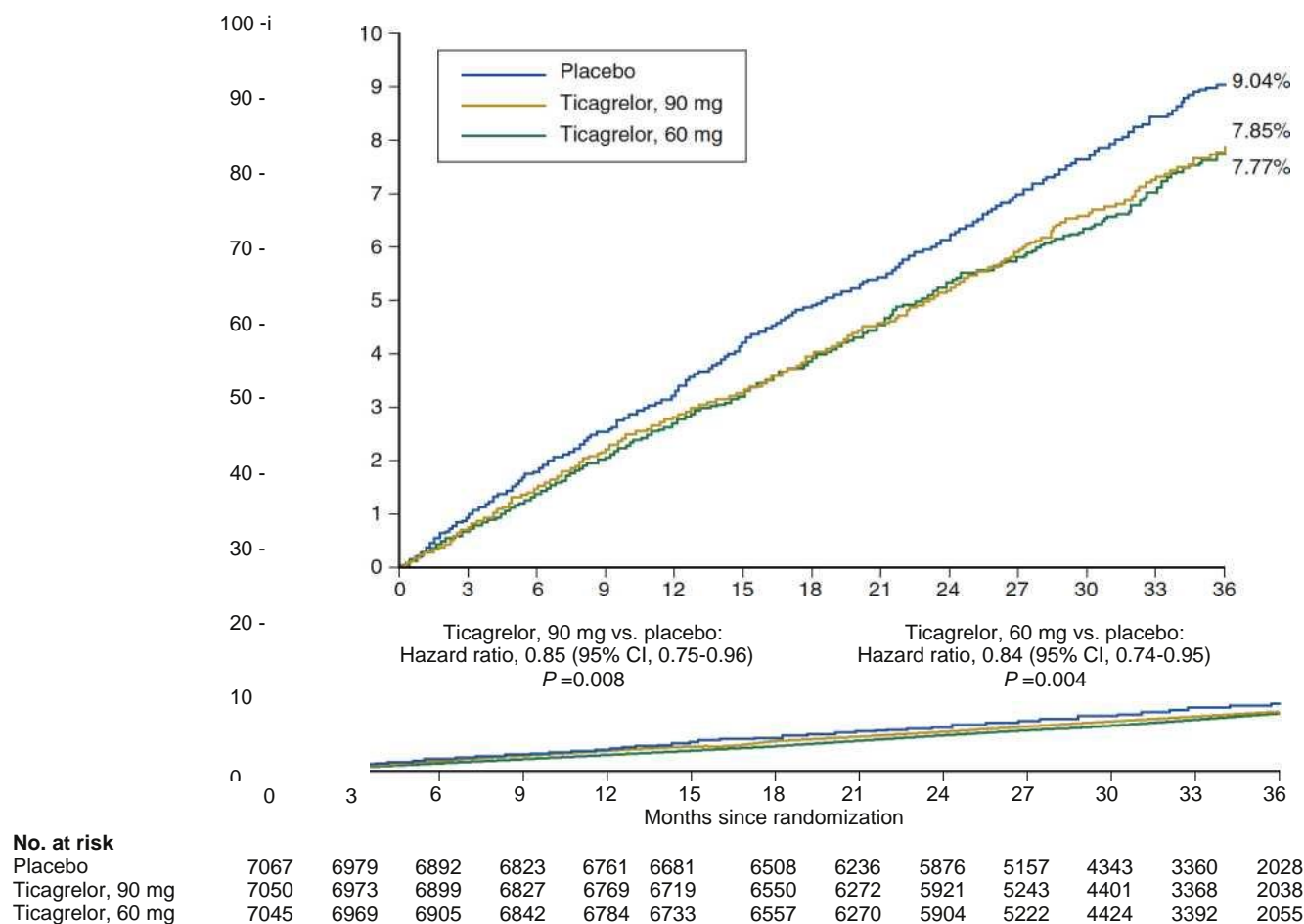
analizate prin intenție de a trata; cu toate acestea, aceasta a cuprins pacienții supuși unei intervenții chirurgicale CABG la care ratele de sângerare au fost ridicate. Când a fost analizată sângerarea majoră non-CABG, ticagrelor a crescut sângerarea (4,5% vs 3,8%; HR 1,19, 95% CI 1,02 până la 1,38; $p = 0,03$).

Ticagrelor are efecte secundare specifice care sunt legate de metabolismul adenozei. Dispneea a fost de două ori mai frecventă la pacienții cărora li s-a administrat ticagrelor decât la pacienții cărora li s-a administrat clopidogrel și a condus la

întreruperea tratamentului la aproximativ 1% dintre pacienți.⁴¹ Dispneea a fost în general ușoară și tranzitorie (majoritatea episoadelor au durat < 1 săptămână), a apărut devreme după inițiere și nu a fost asociată cu nicio anomalie la examinare sau la testele funcției pulmonare.⁴² Monitorizarea Holter a detectat mai multe pauze ventriculare în prima săptămână în grupul cu ticagrelor; cu toate acestea, aceste episoade au fost rare la 30 de zile și au fost rareori asociate cu simptome.

De notat, a fost observată o interacțiune ($p = 0,045$) între

efectul tratamentului și regiunea de înscriere, fără niciun beneficiu.



de la ticagrelor la pacienții înrolați în America de Nord. Această interacțiune ar putea rezulta dintr-o interacțiune negativă între ticagrelor și doza mai mare de aspirină utilizată de obicei în Statele Unite (> 150 mg) în comparație cu alte regiuni. Această observație a condus la recomandarea de a utiliza ticagrelor cu aspirina în doză mică (până la 150 mg).⁴³

Prin urmare, acest studiu susține utilizarea ticagrelor în loc de clopidogrel în prevenirea secundară la pacienții cu SCA supuși PCI timp de până la 1 an, după care tratamentul este redus la o singură terapie antiplachetă cu aspirină.

Ticagrelor la pacienții stabili

La pacienții diabetici, eficacitatea aspirinei pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare este mai puțin stabilită decât în populația totală,⁴⁴ posibil din cauza turnover-ului accelerat al trombocitelor la acești pacienți.^{45, 46} Studiul THEMIS (NCT01991795, în curs de desfășurare) își propune să compare efectul ticagrelor față de placebo pe lângă aspirina la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, fie cu BC documentat, fie cu revascularizare coronariană anterioară. Pacienții cu antecedente de IM sau accident vascular cerebral sunt excluși și, prin urmare, sunt incluși numai pacienții stabili.

Terapie antiplachetă duală peste 1 an

Studiile cu clopidogrel, prasugrel și ticagrelor converg pentru a demonstra că DAPT care combină aspirina și un blocant oral al receptorilor P2Y₁₂ timp de până la un an este util în prevenirea secundară. Beneficiul potențial al DAPT după primul an după un

ACS este mai puțin stabilit. Datele provin din mai multe surse, inclusiv din studiul PEGASUS⁴⁷ și multe studii care testează durată optimă a DAPT după montarea stentului (incluzând în general atât pacienți cu SCA, cât și pacienți non-SCA).

PEGASUS⁴⁷ a fost un studiu dublu-orb, internațional, -randomizat, care a inclus 21.162 de pacienți care au avut un IM cu 1 până la 3 ani în urmă și au avut unul dintre câțiva factori de risc suplimentari pentru aterotromboză (vârsta > 65 de ani, diabet zaharat care necesită medicație, un al doilea IM spontan anterior, CAD multivasale sau disfuncție renală cronică estimată ca o disfuncție renală <definită [definită] ml/min)). Pacienții au fost randomizați la unul dintre cele trei brațe: ticagrelor 90 mg de două ori pe zi; ticagrelor 60 mg de două ori pe zi; sau placebo. Toți pacienții au primit aspirină în doză mică. Urmărirea mediană a fost de 33 de luni. Obiectivul principal (un compus de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral) a fost redus cu cele două doze de ticagrelor, cu rate Kaplan-Meier la 3 ani de 7,85% în grupul care a primit 90 mg, 7,77% în grupul care a primit 60 mg și 9,04% în grupul cu placebo 90 mg versus HR pentru lortica 90 mg: 0,85, 95% CI 0,75 până la 0,96 ($p = 0,008$); și HR pentru 60 mg de ticagrelor față de placebo 0,84, 95% CI 0,74 până la 0,95 ($p = 0,004$) (Fig. 21.14). Obiectivul principal de siguranță (rata de sângerare majoră TIMI) a fost mai mare cu ticagrelor (2,60% cu 90 mg și 2,30% cu 60 mg) decât cu placebo (1,06%) ($p < 0,001$ pentru fiecare doză față de placebo). Moartea de orice cauză nu a fost semnificativ diferită în cele trei grupuri. Se pare, așadar, că continuarea DAPT pentru mai mult

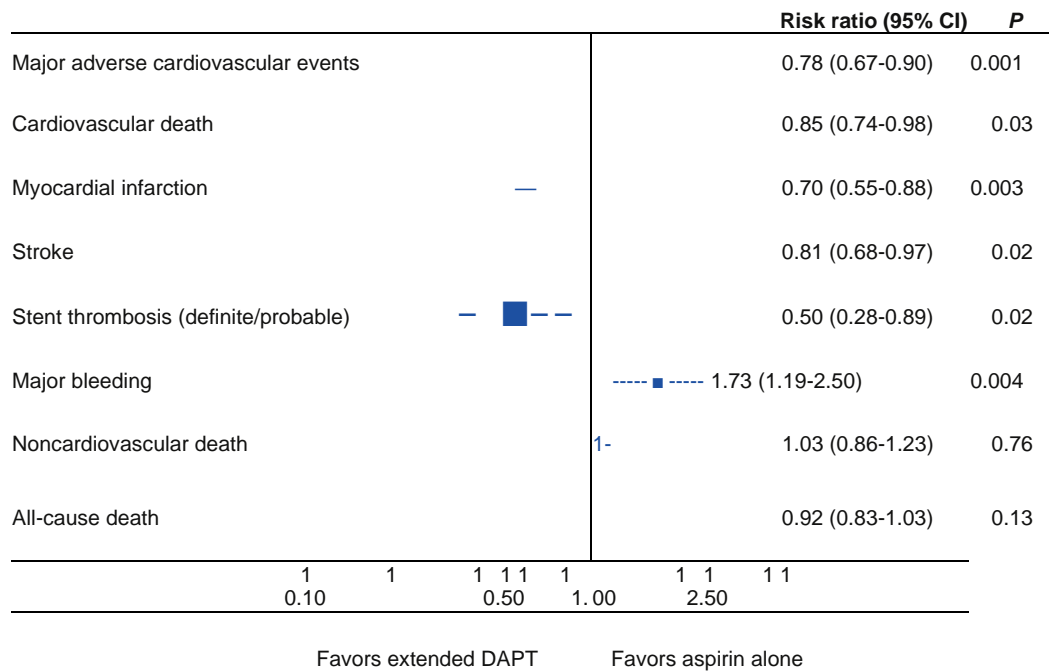


FIG. 21.15 Risk of individual cardiovascular and bleeding endpoints comparing extended dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients with previous myocardial infarction. CI, Confidence interval. (From Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2016;37:390.)

mai mult de un an după SCA poate beneficia unii pacienți prin reducerea ratei evenimentelor ischemice. Cu toate acestea, această reducere a evenimentelor ischemice într-o populație mare este contrabalansată de o creștere a sângerărilor majore, fără un beneficiu clar în ceea ce privește reducerea globală a mortalității. Pacienții la care DAPT se continuă după un an trebuie selectați cu atenție; instrumentele care permit această selecție rămân de creat.

O analiză suplimentară oferă o perspectivă asupra unui subgrup de pacienți care ar putea obține beneficii mai mari de la ticagrelor. Pacienții din studiul PEGASUS-TIMI 54 au fost clasificați în funcție de timp de la ultimul inhibitor P2Y₁₂ (< 30 de zile, > 30 până la 360 de zile, > 360 de zile). Beneficiul ticagrelorului depindea de timpul de la ultima doză, cu HR (95% CI) pentru ticagrelor (doze combinate) față de placebo de 0,73 (0,61 până la 0,87), 0,86 (0,71 până la 1,04) și 1,01 (0,80 până la 1,27), respectiv pe categorii (*tendința p* pentru interacțiune = 0,001).^{47a} Beneficiul ticagrelorului pentru prevenirea secundară pe termen lung la pacienții cu infarct miocardic anterior pare, prin urmare, a fi mai marcat la pacienții care continuă sau reîncep după doar o scurtă întrerupere a inhibării P2Y₁₂. Cu toate acestea, sunt încă necesare analize suplimentare pentru a clarifica în continuare profilul pacienților post-IM cel mai probabil să beneficieze de DAPT neîntrerupt.

Studiul DAPT a fost un studiu amplu (aproape 10.000 de pacienți) care a fost capabil să abordeze problema duratei optime DAPT după implantarea DES.⁴⁸ În acest studiu, după 12 luni de tratament cu o tienopiridină (clopidogrel sau prasugrel) și aspirină, pacienții care nu au prezentat evenimente ischemice și hemoragice au fost randomizați pentru a primi tienopiridină sau placebo pentru încă 18 luni. În acest studiu, continuarea tratamentului cu tienopiridină, comparativ cu placebo, a redus ratele de tromboză a stentului (0,4% vs 1,4%; HR 0,29, 95% CI 0,17 până la 0,48; $p < 0,001$) și evenimentele adverse majore cardiovasculare și cerebrovasculare (4,0% IC97% vs 5,0% CI97%; 0,59 până la 0,85; $p < 0,001$). Rata sângerării moderate sau severe a fost crescută cu continuarea tratamentului cu tienopiridină (2,5% vs 1,6%; $p = 0,001$). Rata deceselor din orice cauză a fost de 2,0% în grupul care a continuat terapia cu tienopiridină și de 1,5% în grupul placebo (HR 1,36, 95% CI 1,00

până la 1,85; $p = 0,05$).

O analiză suplimentară⁴⁹ a examinat efectul continuării - tienopiridinei asupra evenimentelor ischemice și hemoragice în rândul pacienților care prezentau inițial cu IM versus fără. În ambele grupuri, tienopiridina continuă a redus IM (2,2% vs 5,2% [$p < 0,001$] pentru IM; 2,1% vs 3,5% [$p < 0,001$] pentru nicio IM; p pentru interacțiune = 0,15), dar sângerare a crescut (1,9% vs 0,8%; 0,8% [$p = 0,8\%$; 1,7% [$p = 0,007$] pentru nici un MI; p pentru interacțiune = 0,21). Cu toate acestea, reducerea evenimentelor adverse cerebrale sau cardiovasculare majore pentru tienopiridină continuă a fost mai mare la pacienții cu IM (3,9% vs 6,8%; $p < 0,001$) comparativ cu cei fără IM (4,4% vs 5,3%; $p = 0,08$) (p pentru interacțiune = 0,03).

În studiile PEGASUS și DAPT, DAPT prelungit a redus evenimentele ischemice, dar a crescut sângerarea, fără un - beneficiu clar în ceea ce privește mortalitatea. Mai multe studii mai mici au evaluat efectul DAPT pe termen lung; aceste studii au inclus de obicei o populație eterogenă. O meta-analiză⁵⁰ concentrându-se pe subgrupul de pacienți cu infarct miocardic anterior a inclus mai mult de 33.000 de pacienți. DAPT extins a scăzut riscul de evenimente cardiovasculare adverse majore în comparație cu aspirina în monoterapie (6,4% vs 7,5%; raportul de risc [RR] 0,78, 95% CI 0,67 până la 0,90; $p = 0,001$) și a redus decesul cardiovascular (2,3% vs 2,6%; RR 0,4% $p = 0,85$, 95% $p = 0,03$), fără o creștere a decesului non-cardiovascular (RR 1,03, IC 95% 0,86 până la 1,23; $p = 0,76$) (Fig. 21.15).

Prin urmare, se pare că DAPT prelungit prezintă un interes deosebit la pacienții cu infarct miocardic anterior.

Terapie antiplachetă unică cu un agent nou

Mai multe studii în desfășurare evaluează rolul terapiei antiplachetă unică cu ticagrelor după PCI. Procesul GLOBAL LEADERS⁵¹ și studiul TWILIGHT (NCT02270242) evaluează monoterapia cu ticagrelor într-o populație de pacienți care nu au venit

tratați cu PCI (inclusiv pacienți stabili și SCA). Proiectarea acestor studii este descrisă în secțiunea intitulată Perspective de viitor.

Vorapaxar

Pe lângă rolul său în cascada de coagulare, thrombin este un inductor puternic al agregării trombocitelor. Răspunsurile plachetare la trombină sunt mediate de receptori cuplați cu proteina G de suprafață, cunoscuți ca *receptori activați de protează* (PAR) sau *receptori de trombină*. Subtipul PAR-1 acționează ca principalul receptor de trombină pe trombocitele umane și este blocat selectiv de vorapaxar. Important, blocarea PAR-1 de către vorapaxar scutește alte funcții ale trombinei, inclusiv coagularea, rezultând inhibarea activării trombocitelor induse de trombină, cu un indice terapeutic mai mare decât cel obținut de medicamentele anticoagulante.

Vorapaxar este un inhibitor PAR-1 selectiv, activ pe cale orală, puternic și competitiv, care este eliminat lent (timp de înjumătățire de 159 până la 311 ore). Vorapaxar a fost evaluat în două studii randomizate mari: unul în SCA, studiul TRACER,⁵² și unul în prevenirea secundară, studiul TRA 2P-TIMI 50.⁵³

TRACER⁵² a randomizat aproape 13.000 de pacienți cu SCA NSTEMI la vorapaxar sau placebo pe lângă DAPT (cu aspirin plus clopidogrel). Studiul a fost încheiat devreme după o evaluare a siguranței. Obiectivul primar al morții cardiovasculare, IM, accident vascular cerebral, ischemie recurentă cu spitalizare sau revascularizare coronariană urgentă nu a fost redus de vorapaxar (18,5% vs 19,9%; HR 0,92, 95% CI 0,85 până la 1,01; $p = 0,07$), în timp ce a existat o creștere a riscului de scădere a riscului. Ratele de sângerare moderată și severă au fost de 7,2% în grupul vorapaxar și 5,2% în grupul placebo (HR 1,35, 95% CI 1,16 până la 1,58; $p < 0,001$). Ratele hemoragiilor intracraniene au fost de 1,1%, respectiv 0,2% (HR 3,39, 95% CI 1,78 până la 6,45; $p < 0,001$).

În TRA 2P-TIMI 50,⁵³ peste 26.000 de pacienți cu antecedente de IM, accident vascular cerebral sau PAD au fost randomizați să primească vorapaxar (2,5 mg pe zi) sau placebo pe lângă terapia standard. La 3 ani, obiectivul principal (un compus de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral) a apărut la 1028 de pacienți (9,3%) din grupul vorapaxar și la 1176 de pacienți (10,5%) din grupul placebo (HR pentru grupul vorapaxar 0,87, 95% CI 0,80 până la 0,94; $p < 0,04$). Sângerarea moderată sau severă a apărut la 4,2% dintre pacienții care au primit vorapaxar și 2,5% dintre cei cărora li s-a administrat placebo (HR 1,66, 95% CI 1,43 până la 1,93; $p < 0,001$). A existat o creștere a ratei de orragie intracraniană a tivilui în grupul vorapaxar (1,0% față de 0,5% în grupul placebo; $p < 0,001$). Printre pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral, rata hemoragiei intracraniene în grupul vorapaxar a fost de 2,4% față de 0,9% în grupul placebo ($p < 0,001$), cu rate corespunzătoare de sângerare fatală de 0,5% și 0,3% ($p = 0,46$). A fost efectuată o analiză de subgrup prespecificată pentru a evalua siguranța și eficacitatea vorapaxar la pacienții cu IM anterior.⁵⁴ Moartea cardiovasculară, IM sau accidentul vascular cerebral au apărut mai rar în grupul vorapaxar (HR 0,80, IC 95% 0,72 până la 0,89; $p < 0,0001$). Sângerarea moderată sau severă a fost mai frecventă la vorapaxar (HR 1,61, 95% CI 1,31 până la 1,97; $p < 0,0001$). Hemoragia intracraniană a apărut la 43 din 8880 de pacienți (0,6%, estimare Kaplan-Meier la 3 ani) cu vorapaxar față de 28 din 8849 (0,4%, estimare Kaplan-Meier la 3 ani) cu placebo ($p = 0,076$).⁵⁴

O altă analiză prespecificată s-a concentrat pe un grup de pacienți cu infarct miocardic anterior și fără antecedente de accident vascular cerebral sau AIT și cu stratificarea utilizării

planificate de tienopiridină.⁵⁵ În acea analiză, vorapaxar a redus compusul dintre moartea cardiovasculară, IM și accidentul vascular cerebral în comparație cu placebo, indiferent de terapia cu tienopiridină planificată: HR cu tienopiridină planificată 0,80, IC 95% 0,70 până la 0,91 ($p < 0,001$); fără tienopiridină HR planificată 0,75, IC 95% 0,60 până la 0,94 ($p = 0,011$) (p pentru interacțiune = 0,67). Utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor coronare ocluse (GUSTO) riscul de sângerare moderat sau sever a fost crescut cu vorapaxar și nu a fost modificat semnificativ de utilizarea planificată de tienopiridină: HR planificată 1,50, IC 95% 1,18 până la 1,89 ($p < 0,001$); neplanificat HR 1,90, 95% CI 1,17 până la 3,07 ($p = 0,009$) (p pentru interacțiune = 0,37).

Aceste rezultate au condus la aprobarea vorapaxar în prevenția secundară la pacienții cu infarct miocardic anterior sau cu PAD. Cu toate acestea, având în vedere riscul de hemoragie intracerebrală la pacienții cu accident vascular cerebral anterior sau AIT, nu ar trebui utilizat în acest subgrup.

ANTICOAGULANTE

Combinație triplă în prevenția secundară după sindromul coronarian acut

Generarea în exces de trombine persistă după SCA.⁵⁶ Ca o consecință, o combinație de anticoagulant cu agent antiplacă este teoretic interesantă. Combinația dintre un antagonist al vitaminei K cu aspirină s-a dovedit, în epoca anterioară utilizării pe scară largă a PCI (și a DAPT însoțitor), pentru a îmbunătăți rezultatele vasculare după IM,⁵⁷ dar în detrimentul creșterilor substanțiale ale sângerării și al disconfortului, din cauza necesității monitorizării. În era DAPT, raportul beneficiu-risc asociat cu adăugarea terapiei anticoagulante la DAPT este mai incert. Mai multe anticoagulante au fost evaluate în acest context.

Șase dintre noile OAC au fost testate în studii de fază II controlate cu placebo, care au inclus pacienți cu SCA STEMI și NSTEMI: ximelagatran (ESTEEM⁵⁸), dabigatran etexilat (REDEEM⁵⁹), rivaroxaban (ATLAS ACS-TIMI 46⁶⁰), apixadarexaban (RURUA AISE⁵⁸), apixadarexaban (RUPA 58⁶¹), și letaxaban (AXIOM-ACS⁶²). Aceste studii de determinare a dozei au fost capabile să evalueze siguranța, iar medicamentele au fost administrate o dată sau de două ori pe zi în doze multiple, timp de maximum 6 luni. Toate aceste studii au arătat o creștere dependentă de doză a sângerării. Doar doi agenți au fost evaluați în studiile de fază III: apixaban și rivaroxaban.

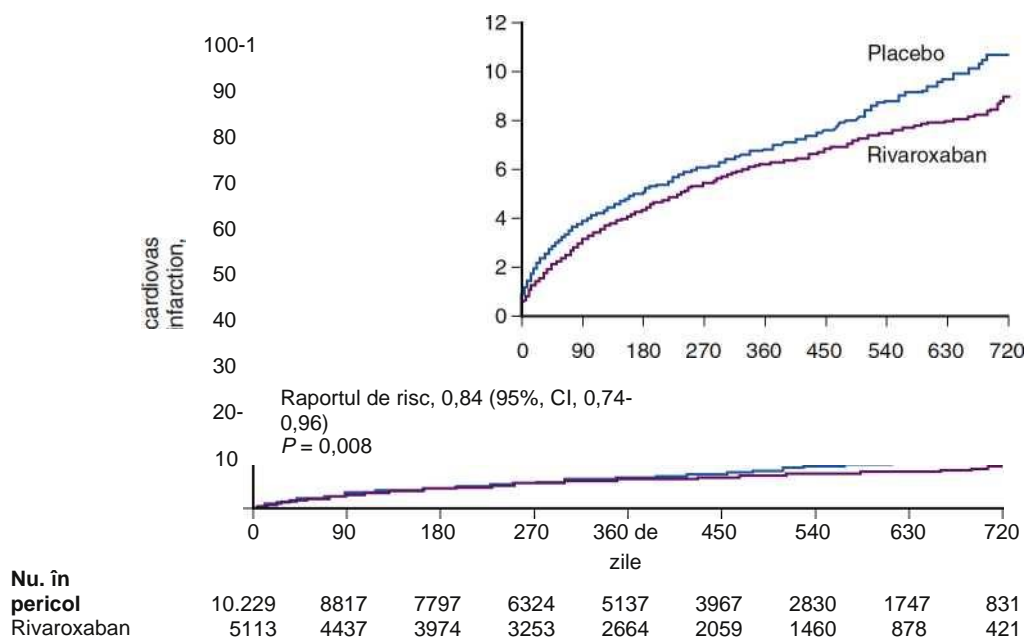
Apixaban

Apixaban este un inhibitor direct al factorului Xa. În procesul APPRAISE-2,⁶³ 5 mg de două ori pe zi (doza utilizată pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice la pacienții cu SCA) a fost comparată cu placebo, în plus față de terapia standard, la pacienții cu SCA recent. În acest studiu, care a inclus mai mult de 7000 de pacienți, adăugarea de apixaban a crescut sângerarea majoră. Rezultatul primar de siguranță al sângerării majore TIMI a apărut la 46 dintre cei 3673 de pacienți (1,3%) care au primit cel puțin o doză de apixaban (2,4 evenimente/100 pacient-ani) și la 18 dintre cei 3642 de pacienți (0,5%) cărora li s-a administrat cel puțin o doză de placebo (0,9 HR-2,100 pacienți/ani/apixaban) 95% CI 1,50 până la 4,46 ($p = 0,001$), fără o reducere semnificativă a evenimentelor ischemice.

Rivaroxaban

Rivaroxaban este un OAC care inhibă direct și selectiv factorul Xa. Adăugarea de doze foarte mici de rivaroxaban la terapia

antiplachetă a fost evaluată în studiul ATLAS ACS2-TIMI 51 ⁶⁴
: peste 15.000 de pacienți cu ASC recent au fost evaluați.



SMOCHIN. 21.16 Curbele Kaplan-Meier pentru obiectivul principal de eficacitate în studiul ATLAS ACS2-TIMI 51. CI, Interval de încredere. (Din Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD și colab. Rivaroxaban la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent. N Engl J Med. 2012;366:9.)

randomizat pentru a primi doze de două ori pe zi de 2,5 mg sau 5 mg de rivaroxaban sau placebo. Rezultatul primar a fost un compus de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral. Acesta a fost redus de rivaroxaban comparativ cu placebo atât cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi (9,1% vs 10,7%; $p = 0,02$) cât și cu doza de 5 mg de două ori pe zi (8,8% vs 10,7%; $p = 0,03$) (Fig. 21.16). Important este că doza de 2,5 mg de rivaroxaban de două ori pe zi a redus vascularizația (2,7% față de 4,1%; $p = 0,002$) și mortalitatea de orice cauză (2,9% față de 4,5%; $p = 0,002$). Rivaroxaban a crescut ratele de sângerare majoră care nu sunt legate de CABG (2,1% vs 0,6%; $p < 0,001$) și hemoragie intracraniană (0,6% vs 0,2%; $p = 0,009$), fără o creștere semnificativă a sângerărilor fatale (0,3% vs 0,2%; $p.s.$) = 0,3% vs 0,2%; p . Doza de 2,5 mg de două ori pe zi a dus la mai puține evenimente hemoragice fatale decât doza de 5 mg de două ori pe zi (0,1% vs 0,4%; $p = 0,04$).

Aceste rezultate au determinat Agenția Europeană pentru Medicamente să aprobe rivaroxaban, administrat concomitent cu aspirină în monoterapie sau cu aspirină plus clopidogrel sau ticlopidină pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un SCA cu biomarkeri cardiaci crescuți. În schimb, rivaroxaban nu a fost aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente pentru această indicație, în mare parte din cauza îngrijorărilor cu privire la urmărirea incompletă, deoarece pacienții care nu au continuat medicamentul de studiu au fost urmăriți doar timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

Deși încurajator, acest studiu a inclus doar pacienți cărora li s-a administrat clopidogrel ca inhibitor P2Y₁₂. Adăugarea de rivaroxaban în doză mică la noi inhibitori P2Y₁₂ nu a fost încă evaluată. Studiul GEMINI ACS1 aflat în desfășurare (NCT02293395) evaluează riscul de sângerare cu rivaroxaban în comparație cu aspirina, în plus față de un antagonist al receptorului P2Y₁₂ (clopidogrel sau ticagrelor), la pacienții cu SCA recent.

Rolul rivaroxabanului în doză mică în monoterapie sau combinat cu aspirina în doză mică la pacienții stabili cu CAD sau PAD este evaluat în prezent comparativ cu aspirina în

monoterapie în studiul COMPASS (NCT01776424). Acest studiu foarte mare (estimat la 27.400 de pacienți) include pacienți cu CAD sau PAD. Pacienții care necesită DAPT sunt excluși. Pacienții sunt randomizați la unul dintre cele trei brațe de tratament: rivaroxaban 2,5 mg plus aspirină 100 mg o dată pe zi; rivaroxaban 5 mg de două ori pe zi; și aspirina 100 mg o dată pe zi. Pacienții care nu sunt tratați cu inhibitori ai pompei de protoni vor fi, de asemenea, randomizați pentru a primi pantoprazol sau placebo.

Combinăție triplă la pacienții cu indicație pentru terapia anticoagulantă orală

Pacienții cu indicație pentru terapia OAC (cum ar fi prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială sau o bioproteză valvulară mecanică) și cu CAD prezintă o adevărată enigmă. Prezența fibrilației atriale este asociată cu un risc ischemic crescut la pacienții cu CAD, dar combinația terapiei antiplachetare cu terapia OAC crește dramatic riscul de sângerare.⁶⁵⁻⁶⁶ Datele disponibile sunt limitate, dar studiile mari în curs ar trebui să ofere mai multe informații.

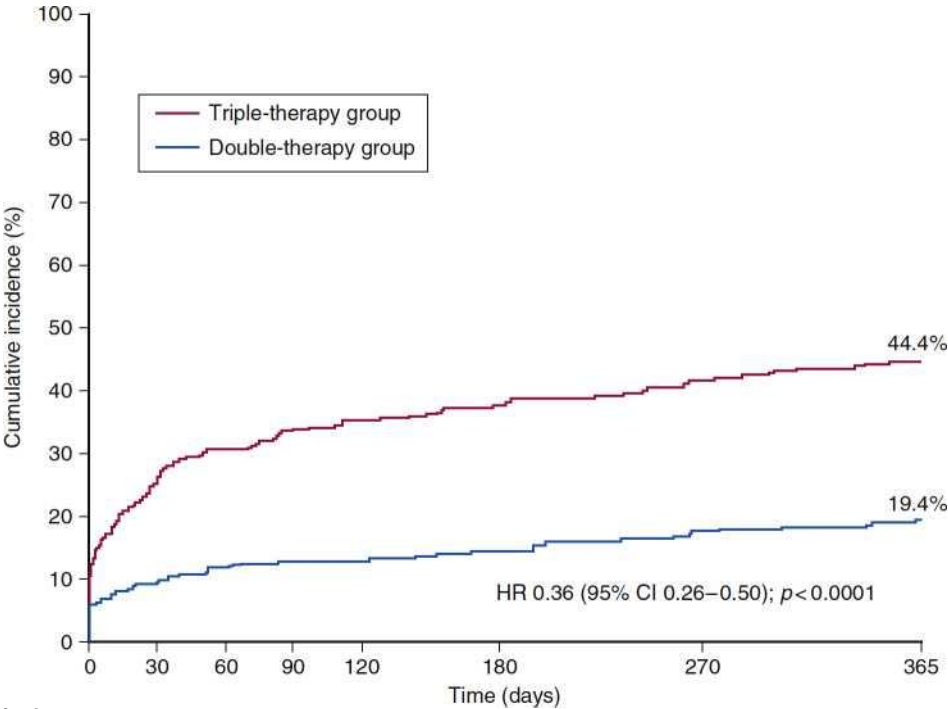
Date disponibile în prezent

WOEST⁶⁷ a fost un studiu deschis, multicentric, randomizat, controlat, care a randomizat 573 de pacienți cărora li s-a administrat OAC și care au suferit PCI (dintre care majoritatea erau stabili) fie la clopidogrel în monoterapie (terapie dublă) fie la clopidogrel plus aspirină (terapie triplă). Obiectivul principal a fost orice sângerare la un an. Pacienții cu dublă terapie au prezentat mai puține sângerări la un an decât pacienții cu triplă terapie (19,4% vs 44,4%; HR 0,36, 95% CI 0,26 până la 0,50; $p < 0,0001$) (Fig. 21.17).

În mod surprinzător, a existat de fapt o creștere a evenimentelor ischemice la pacienții care au primit terapie triplă (Fig. 21.18). Acest lucru s-ar putea explica prin faptul că pacienții care prezintă sângerări necesită adesea suspendarea temporară sau permanentă a agenților antitrombotici. Deși revoluționar, acest proces trebuie interpretat cu prudență. În primul rând; acesta a fost un studiu de dimensiuni relativ

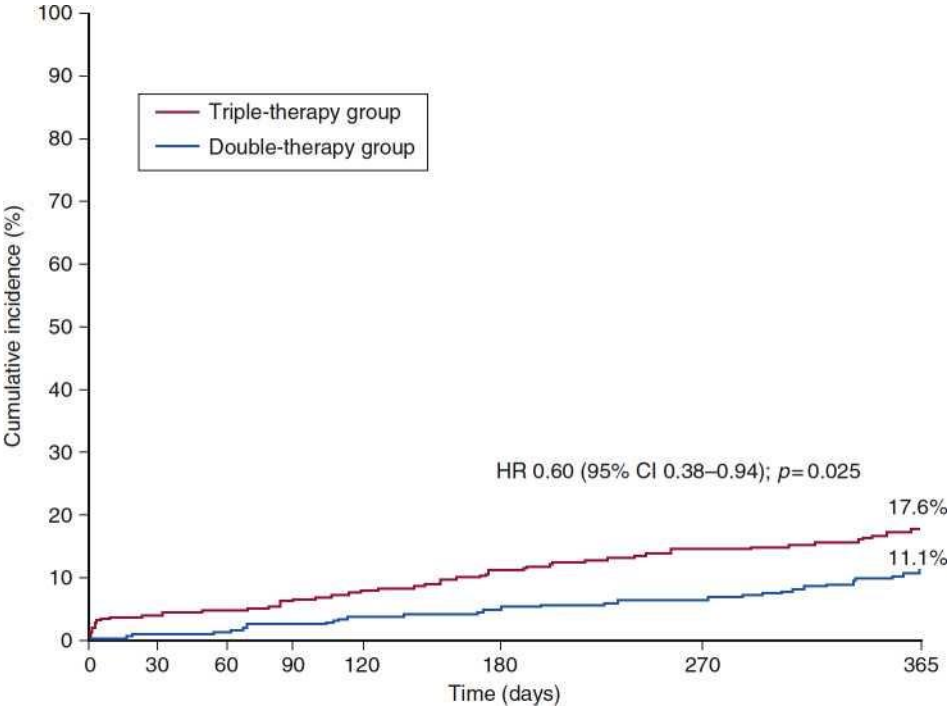
modeste alimentat pentru sângerare. În al doilea rând, studiul a înrolat în cea mai mare parte pacienți stabili și nu este sigur dacă

strategia prezentată ar fi la fel de sigură pentru pacienți.



Nu. în pericol								
Terapie triplă	284	210	194	186	181	173	159	140
Terapie dublă	279	253	244	241	241	236	226	208

SMOCHIN. 21.17 Incidența criteriului final primar (orice sângerare) în studiul WOEST. CI, Interval de încredere; HR, hazard ratio. (De la Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Utilizarea clopidogrelului cu sau fără aspirină la pacienții care iau terapie anticoagulantă orală și care suferă intervenție coronariană percutanată: un studiu deschis, randomizat, controlat. Lancet. 2013;381:1107).



No. at risk								
Triple therapy	284	272	270	266	261	252	242	223
Double therapy	279	276	273	270	266	263	258	234

SMOCHIN. 21.18 Incidența cumulativă a obiectivului secundar (deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral, revascularizarea vasului țintă și tromboza stent) în studiul WOEST. CI, Interval de încredere; HR, hazard ratio. (De la Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Utilizarea clopidogrelului cu sau fără aspirină la pacienții care iau terapie anticoagulantă orală și care suferă intervenție coronariană percutanată: un studiu deschis, randomizat, controlat. Lancet. 2013;381:1107.)

cu ACS. În cele din urmă, studiul a fost realizat cu antagoniști ai vitaminei K și nu oferă o perspectivă asupra noilor OAC directe, deși profilul de siguranță al acestora din urmă a fost în general similar sau mai bun decât cel al antagoniștilor vitaminei K. ⁶⁸

ISAR-TRIPLUL ⁶⁹ a fost un studiu randomizat, deschis, care a inclus 614 pacienți care au primit terapie OAC și care au suferit implantare DES; au fost repartizați fie la 6 săptămâni, fie la 6 luni de terapie cu clopidogrel. Obiectivul principal a fost un compus din deces, IM, tromboză de stent certă, accident vascular cerebral sau sângerare majoră TIMI la 9 luni. Obiectivul primar a apărut la 30 de pacienți (9,8%) din grupul de 6 săptămâni, comparativ cu 27 de pacienți (8,8%) din grupul de 6 luni (HR 1,14; 95% CI 0,68 până la 1,91; $p = 0,63$), în timp ce obiectivul secundar al sângerării majore TIMI a avut loc în grupul de 5 săptămâni (6-316%) (comparativ cu 5-316%). 12 pacienți (4,0%) în grupul de 6 luni (HR 1,35, IC 95% 0,64 până la 2,84; $p = 0,44$). Studiul nu a reușit să demonstreze non-inferioritatea a 6 săptămâni de terapie în comparație cu 6 luni de terapie, probabil din cauza dimensiunii sale modeste.

Probe viitoare

Din cauza lipsei de dovezi, în prezent se desfășoară mai multe procese.

MUSICA-2 ⁷⁰ este un studiu multicentric, deschis, randomizat, care include 300 de pacienți, care va testa ipoteza că DAPT în comparație cu terapia triplă la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară cu risc scăzut până la moderat de accident vascular cerebral (scor CHADS₂ < 2) după PCI și stentarea reduce riscul de sângerare și nu este inferior terapiei cu tromboembolism pentru prevenirea complicațiilor embolice.

PIONEER AF-PCI ⁷¹ este un studiu multicentric, deschis, explorator, care va randomiza 2100 de pacienți cu fibrilație atrială supuși ICP la unul dintre cele trei brațe de tratament: rivaroxaban 15 mg o dată pe zi plus clopidogrel 75 mg pe zi timp de 12 luni (o strategie similară unui studiu WOEST); sau rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi (cu stratificare la o durată prespecificată a DAPT de 1, 6 sau 12 luni; o strategie asemănătoare studiului ATLAS); sau antagonist al vitaminei K ajustat în funcție de doză o dată pe zi (cu stratificare la o durată prespecificată a DAPT de 1, 6 sau 12 luni; terapie triplă tradițională). Obiectivul principal va fi un compus din sângerare majoră TIMI, sângerare care necesită asistență medicală și sângerare minoră.

RE-DUAL PCI este un studiu multicentric, deschis, care va include pacienți cu fibrilație atrială nonvalvulară care prezintă un SCA și tratați prin PCI. Pacienții vor fi randomizați la un regim de terapie antitrombotică dublă de 110 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi plus clopidogrel sau ticagrelor, sau 150 mg dabigatran etexilat de două ori pe zi plus clopidogrel sau ticagrelor, sau o combinație de terapie antitrombotică triplă de warfarină plus clopidogrel sau ticagrelor > 1 mg o dată zilnic.

PERSPECTIVE DE VIITOR

Este aspirina într-adevăr piatra de temelie a terapiei antiplachetare la pacienții cu boală coronariană?

După cum s-a descris anterior, durata optimă a DAPT după PCI rămâne incertă. Cu toate acestea, deoarece aspirina a fost considerată piatra de temelie a terapiei antitrombotice, noi agenți antiplachetari puternici nu au fost evaluați ca o singură terapie. Procesul GLOBAL LEADERS ⁵¹ randomizat 16.000 de pacienți veniți, inclusiv pacienți cu SCA și pacienți stabili, la ticagrelor 90 mg de două ori pe zi plus aspirină timp de 1 lună urmat de ticagrelor singur timp de 23 de luni față de DAPT convențional (ticagrelor sau clopidogrel plus aspirină timp de 12 luni, urmat

de aspirina singur). În mod similar, studiul TWILIGHT (NCT02270242) randomizează 9000 de pacienți și își propune să determine impactul monoterapiei antiplachetare cu ticagrelor în monoterapie față de DAPT cu ticagrelor plus aspirină timp de 12 luni în ceea ce privește reducerea sângerării relevante clinic (eficacitatea) în rândul pacienților cu risc crescut de ICP3 care au suferit un curs de ICP3. ticagrelor. Obiectivul secundar al acestui studiu este de a determina impactul monoterapiei antiplachetare cu ticagrelor în monoterapie față de DAPT cu ticagrelor plus aspirină timp de 12 luni în ceea ce privește reducerea evenimentelor adverse ischemice majore (siguranță) în rândul pacienților cu risc crescut supuși ICP care au finalizat un curs de 3 luni de aspirina plus ticagrelor.

Care este durata optimă a DAPT după implantarea stentului?

Implantarea stentului este asociată cu un risc de tromboză a stentului, care este redus, parțial, prin menținerea DAPT. După implantarea stentului fără metal, endotelizarea are loc precoce și, prin urmare, DAPT este recomandat timp de până la o lună. ⁷²

DES de prima generație a fost asociat cu vindecarea patologică ⁷³ și o creștere a trombozei tardive și foarte tardive a stentului. ^{74, 75} Din acest motiv, a fost recomandată inițial un DAPT prelungit de până la un an după implantarea DES. ⁷⁶ Cu toate acestea, vindecarea arterială a fost îmbunătățită considerabil cu DES de a doua generație, ⁷⁷ iar acest lucru a dus la o siguranță îmbunătățită și la o rată redusă de tromboză a stentului. ^{78, 79} Din acest motiv, durate mai scurte DAPT au fost investigate cu această nouă generație de DES.

În procesul PRODIGY, ⁸⁰ Pacienții din 2013 au fost randomizați la 6 față de 24 de luni de DAPT după implantarea DES. Riscurile de deces, infarct miocardic, accident cerebrovascular și tromboză de stent nu au fost diferite între grupurile de studiu; cu toate acestea, a existat un risc constant mai mare de hemoragie în grupul cu clopidogrel de 24 de luni.

În procesul ITALIC, ⁸¹ aproape 2000 de pacienți au fost randomizați fie la 24 de luni, fie la 6 luni de DAPT după implantarea DES. Obiectivul principal a fost un compus din deces, IM, revascularizare urgentă a vasului țintă, accident vascular cerebral și sângerare majoră la 12 luni după montarea stentului. Nu a existat nicio diferență semnificativă la obiectivul primar (24 de luni 1,5% față de 6 luni 1,6%; $p = 0,85$) (Fig. 21.19). Non-inferioritatea a fost demonstrată pentru DAPT de 6 luni versus 24 de luni, cu o diferență de risc absolut de 0,11% (IC 95%-1,04% până la 1,26%; p pentru non-inferioritate = 0,0002). Nu au existat diferențe semnificative în tromboza stentului sau complicațiile hemoragice.

În procesul ISAR-SAFE, ⁸² 4000 de pacienți au fost randomizați la 6 sau 12 luni de DAPT după implantarea DES. Obiectivul principal a fost compusul dintre deces, IM, stent thrombosis, accident vascular cerebral și sângerare majoră TIMI la 9 luni după randomizare. În acest studiu, 6 luni de DAPT au fost neinferioare la 12 luni (diferența observată = -0,1%, limita superioară a IC 95% unilaterală = 0,5%, limita de non-inferioritate = 2%, p pentru non-inferioritate < 0,001).

Aceste studii, pe lângă altele, sugerează, prin urmare, că duratele mai scurte ale DAPT nu sunt inferioare duratelor mai lungi ale DAPT (1 an sau mai mult) și nu sunt, în special, asociate cu tromboza crescută a stentului. Cu toate acestea, studiile au fost relativ mici și probabil că au fost insuficiente pentru a fi abordate

problema trombozei stent, deoarece incidența acestei complicații este sub 1%.

După cum sa menționat anterior, cu aproape 10.000 de pacienți, studiul DAPT ⁴⁸ a fost alimentat pentru a aborda problema duratei optime a DAPT după stentarea coronariană. După 12 luni de tratament cu tienopiridină (clopidogrel sau prasugrel) și aspirină, pacienții care nu au prezentat evenimente ischemice sau hemoragice au fost randomizați pentru a primi tienopiridină sau placebo pentru încă 18 luni. Obiectivele coprimare ale eficacității au fost tromboza stentului și evenimentele cardiovasculare și cerebrovasculare adverse majore (un compus de deces, IM sau accident vascular cerebral) în perioada de la 12 la 30 de luni. Obiectivul principal de siguranță a fost sângerare moderată sau severă. Continuarea tratamentului cu tienopiridină, comparativ cu placebo, a redus ratele trombozei stentului (0,4% vs 1,4%; HR 0,29, 95% CI 0,17 până la 0,48; $p < 0,001$) (Fig. 21.20) și evenimente adverse majore (cardiovasculare și cerebrovasculare 9%; 0,71, 95% CI 0,59 până la 0,85 $p < 0,001$). Rata IM a fost mai mică cu tratamentul cu tienopiridină decât cu placebo (2,1% vs 4,1%; HR

0,47; $p < 0,001$). Rata deceselor din orice cauză a fost de 2,0% în grupul care a continuat terapia cu tienopiridină și de 1,5% în grupul placebo (HR 1,36, IC 95% 1,00 până la 1,85; $p = 0,05$). Rata de sângerare moderată sau severă a crescut odată cu continuarea tratamentului cu tienopiridină (2,5% vs 1,6%; $p = 0,001$). Un risc crescut de tromboză a stentului și infarct miocardic a fost observat în ambele grupuri în timpul celor 3 luni după întreruperea tratamentului cu tienopiridine.

Acest studiu și studiul PEGASUS (vezi secțiunea despre DAPT peste 1 an) sugerează că DAPT pe termen lung ar putea fi benefică pentru pacienții cu risc ridicat la care riscul ischemic depășește riscul de sângerare și dăunătoare la pacienții la care riscul de sângerare depășește riscul ischemic. În special, pacienții cu infarct miocardic anterior par să obțină un beneficiu deosebit de pe urma DAPT prelungită.

Într-o meta-analiză din 2016, ⁵⁰ inclusiv mai mult de 33.000 de pacienți cu infarct miocardic anterior, DAPT extins a scăzut

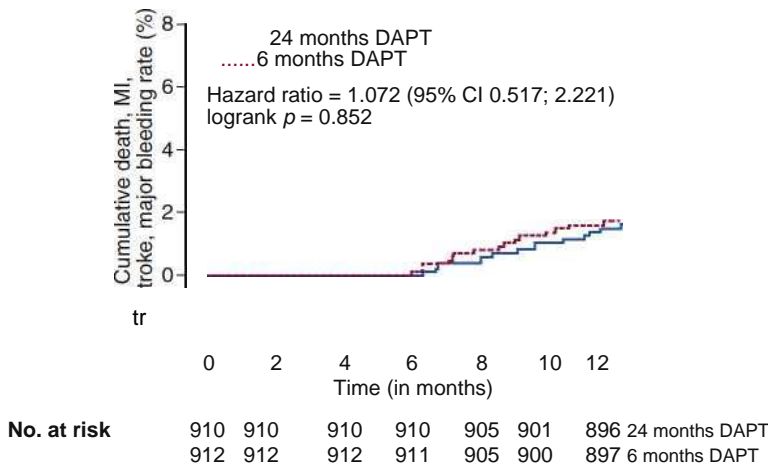


FIG. 21.19 Kapla n-Meier curves for the primary endpoint in the ITALIC trial. DAPT, Dual antiplatelet therapy; MI, myocardial infarction; TVR, target vessel revascularization. (From Gilard M, Barragan P, Noryani AA, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. J Am Coll Cardiol. 2015;65:777.)

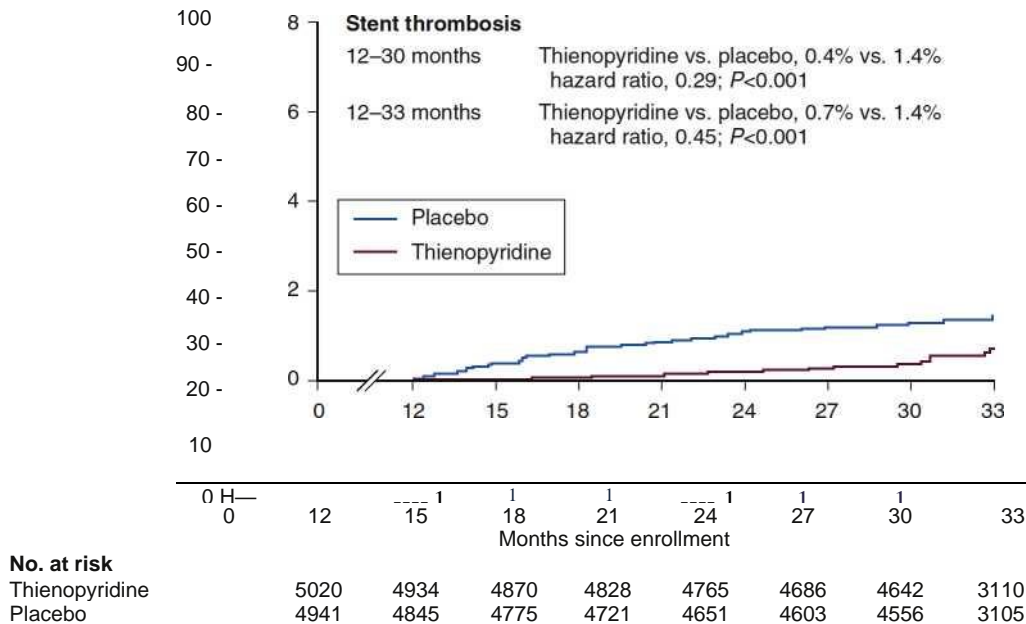


FIG. 21.20 Kapla n-Meier curves for stent thrombosis in the DAPT trial. (From Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014;371:2155.)

TABELUL 21.1 Scorul pentru terapia antiplachetă dublă (DAPT).

VARIABLE	POINTS
Caracteristicile pacientului	
Varsta (ani)	
> 75	-2
65 până la < 75	-1
< 65	0
Diabetul zaharat	1
Actualul fumător de țigări	1
PCI anterior sau MI anterior	1
CHF sau FEVS < 30%	2
Caracteristicile procedurii de indexare	
MI la prezentare	1
Grefă venoasă PCI	2
Diametrul stentului < 3 mm	1

CHF, insuficiența cardiacă congestivă; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată.

(De la Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Dezvoltarea și validarea unei reguli de predicție pentru beneficiul și prejudiciul terapiei antiplachetare duale peste 1 an după intervenția coronariană percutanată. JAMA. 2016;315:1735.)

risc de evenimente cardiovasculare adverse majore în comparație cu aspirina în monoterapie (6,4% vs 7,5%; RR 0,78, 95% CI 0,67 până la 0,90; $p = 0,001$) și deces cardiovascular redus (2,3% vs 2,6%; RR 0,85, 95% IC 0,85, 95% , cu non-creștere 0,95%, până la $p = 0,95\%$ IC 0,98; moarte cardiovasculară (RR 1,03, IC 95% 0,86 până la 1,23; $p = 0,76$). Efectul rezultat asupra mortalității de orice cauză a fost un RR de 0,92 (IC 95% 0,83 până la 1,03; $p = 0,13$). DAPT extins a redus, de asemenea, IM (RR 0,70, 95% CI 0,55 până la 0,88; $p = 0,003$), accidentul vascular cerebral (RR 0,81, 95% CI 0,68 până la 0,97; $p = 0,02$) și tromboza stentului (RR 0,50, 0,98% = 0,92% = 0,92 ; 0,02). A existat un risc crescut de sângerare majoră (1,85% vs 1,09%; RR 1,73, 95% CI 1,19 până la 2,50; $p = 0,004$), dar nu sângerare fatală (0,14% vs 0,17%; RR 0,91, 95% CI = 0,58; $p = 0,58$; $p = 0,58$).

Prin urmare, se pare că durata DAPT ar trebui în prezent adaptată în funcție de riscurile individuale ale pacientului. Scorul DAPT ⁸³ este o încercare de a aborda problema individualizării tratamentului pe termen lung în funcție de riscurile ischemice și de sângerare. Yeh et al. ⁸³ au identificat factori determinanți ai riscului de ischemie și sângerare. Factorii care erau atât factori de risc ischemici, cât și hemoragici au fost eliminați din model. Scorul final include 10 itemi, cu o ponderare negativă pentru factorii de risc de sângerare și o ponderare pozitivă pentru factorii de risc ischemic (Tabelul 21.1). Conform modelului, pacienții cu un scor DAPT mai mic de 2 au un risc crescut de sângerare fără reducerea ischemică cu DAPT prelungit, în timp ce pacienții cu un scor DAPT de 2 sau mai mare au o reducere a riscului ischemic fără un risc crescut de sângerare.

În mod similar, scorurile de risc pentru evenimentele de sângerare ischemice și majore după implantarea stentului au fost derivate din studiul PARIS ^{83a} și au fost validate în registrul ADAPT-DES. ⁸⁴ Scorurile sunt prezentate în **Tabelele 21.2 și 21.3**.

Orientări recente ale SUA ⁸⁵ rezumați dovezile disponibile privind durata DAPT după cum urmează: la pacienții cu CAD stabilă, clopidogrelul trebuie administrat timp de cel puțin 6 luni. Cu toate acestea, la pacienții care au tolerat DAPT fără complicații ale sângerării și care nu prezintă un risc crescut de sângerare, continuarea DAPT poate fi rezonabilă. Dimpotrivă, la pacienții cu BC stabilă care dezvoltă un risc ridicat de sângerare

TABLE 21.2 PARIS Risk Score for Major Bleeding

CHARACTERISTIC	POINTS
Age (years)	
< 50	0
50 to 59	+ 1
60 to 69	+2
70 to 79	+3
> 80	+4
BMI (kg/m ²)	
< 25	+2
25 to 34.9	0
> 35	+2
Current smoking	
Yes	+2
No	0
Anemia	
Present	+3
Absent	0
CrCl < 60 mL/min	
Present	+2
Absent	0
Triple therapy on discharge	
Yes	+2
No	0

BMI, Body mass index; CrCl, creatinine clearance.

(From Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary thrombosis and major bleeding After PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. J Am Coll Cardiol. 2016 May 17;67(19):2224-34.)

sau manifest semnificativ

TABELUL 21.3 Scorul de risc PARIS pentru evenimente trombotice coronariene

CARACTERISTICĂ	PUNCTE
Diabet zaharat	
Nici unul	0
Non-insulino-dependent	+1
Insulino-dependent	+3
Sindromul coronarian acut	
Nu	0
Da, Tn-negativ	+1
Da, Tn-pozitiv	+2
Fumatul curent	
Da	+1
Nu	0
CrCl < 60 ml/min	
Prezent	+2
Absent	0
PCI anterior	
Da	+2
Nu	0
CABG anterior	
Da	+2
Nu	0

CABG, Grefă de bypass coronarian; CrCl, clearance-ul creatininei; PCI, intervenție coronariană percutanată; Tn, troponina.

(Din Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Tromboză coronariană și sângerare majoră după PCI cu stenturi cu eluție de medicamente: scoruri de risc de la PARIS. J Am Coll Cardiol. 2016 mai 17;67(19):2224-34.)

sângerare, întreruperea unui inhibitor P2Y₁₂ după 3 luni poate fi rezonabilă. Ghidurile europene sunt alinate cu ghidurile SUA, deoarece recomandă o durată DAPT de 6 luni după implantarea DES, dar recomandă luarea în considerare a duratei mai scurte la pacienții cu risc crescut de sângerare și durate mai lungi la pacienții cu risc ischemic ridicat și risc scăzut de sângerare.

CONCLUZII

Monoterapia pe termen lung cu aspirină în doză mică este încă piatra de temelie a terapiei antitrombotice la pacienții cu CAD stabilă. La pacienții care au suferit un IM sau au fost supuși stentului, un inhibitor P2Y₁₂ în plus față de aspirină este în mod clar benefic (cu inhibitori orali mai noi P2Y₁₂ preferați față de clopidogrel la pacienții cu SCA), dar există o incertitudine persistentă cu privire la durata optimă a unui astfel de DAPT, care ar trebui probabil să fie o decizie individualizată bazată pe evenimentele pacientului, riscul și procedurile efectuate ale pacientului. valorile și preferințele pacientului. Scorurile de risc, cum ar fi scorurile de risc DAPT sau PARIS, pot ajuta la luarea deciziilor clinice. În cele din urmă, la pacienții selectați, adăugarea în doză mică de rivaroxaban sau vorapaxar la aspirină și clopidogrel poate fi luată în considerare în prevenirea secundară după IM.

Referințe

- Rioufol G, Finet G, Ginon I, și colab.: Multiple atherosclerotic plate rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study, *Circulation* 106:804, 2002.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW și colab.: Rate de evenimente cardiovasculare pe un an la pacienții ambulatorii cu aterotromboză, *JAMA* 297:1197, 2007.
- Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G și colab.: Imagistica in vivo în timp real a trombocitelor, factorului de țesut și fibrinei în timpul formării trombului arterial la șoarece, *Nat Med* 8:1175, 2002.
- Felétou M, Vanhoute PM, Verbeuren TJ: The thromboxane/endoperoxide receptor (TP): the common villain, *J Cardiovasc Pharmacol* 55:317, 2010.
- Angiolillo DJ: Evoluția terapiei antiplachetare în tratamentul sindroamelor coronariene acute : de la aspirină până în zilele noastre, *Drugs* 72:2087, 2012.
- Patrono C: Aspirina ca medicament antiplachetar, *N Engl J Med* 330:1287, 1994.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, și colab.: Aspirină în doză mică pentru prevenirea aterotrombozei, *N Engl J Med* 353:2373, 2005.
- Yu Y, Cheng Y, Fan J, și colab.: Impactul diferențial al prostaglandinei H sintetazei 1 knockdown asupra trombocitelor și nasterii, *J Clin Invest* 115:986, 2005.
- Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, et al.: Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition, *Circulation* 72:1177, 1985.
- Watala C, Golanski J, Pluta J și colab.: Sensibilitatea redusă a trombocitelor de la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 la acidul acetilsalicilic (aspirină) - relația sa cu controlul metabolic, *Thromb Res* 113:101, 2004.
- Capodanno D, Tamburino C, Sangiorgi GM și colab.: Impactul stenturilor cu eluție medicamentoasă și diabetului zaharat la pacienții cu leziuni de bifurcație coronariană: un studiu de la Societatea Italiană de Cardiologie Invasivă, *Circ Cardiovasc Interv* 4:72, 2011.
- Dillinger JG, Drissa A, Sideris G și colab.: Eficacitatea biologică a aspirinei de două ori pe zi la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu boală coronariană, *Am Heart J* 164:600, 2012.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al.: Doze comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 363:930, 2010.
- Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al.: Tratament antiplachetar cu ticlopidină în angina instabilă. Un studiu clinic multicentric controlat. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group, *Circulation* 82:17, 1990.
- Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T și colab.: Identificarea enzimelor citocromului uman P450 implicate în cele două etape oxidative în bioactivarea clopidogrelului la metabolismul său activ farmacologic, *Drug Metab Dispos* 38:92, 2010.
- Comitetul Director CAPRIE: Un studiu randomizat, în orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienții cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE), *Lancet* 348:1329, 1996.
- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, și colab.: Comparatie multicentrică randomizată a anticoagulației convenționale versus terapia antiplachetă în stentul coronarian neplanificat și electiv . Studiul complet de anticoagulare versus aspirină și ticlopidină (FANTASTIC), *Circulation* 98:1597, 1998.
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, și colab.: O comparație randomizată a terapiei antiplachetare și anticoagulante după plasarea de stenturi de artere coronare, *N Engl J Med* 334:1084, 1996.
- Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ și colab.: Evaluarea randomizată a anticoagulației versus terapie anti-trombotice după implantarea de stent coronarian la pacienții cu risc ridicat: studiul multicentric cu aspirină și ticlopidină după stentarea intracoronară (MATTIS), *Circulation* 98:2126, 1998.
- Fox KA, Mehta SR, Peters R, și colab.: Beneficiile și riscurile combinației de clopidogrel și aspirină la pacienții supuși revascularizării chirurgicale pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele ischemice recurente (CURE) Trial, *circulație* : 204210.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirină la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 366:1607, 2005.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM și colab.: Adăugarea de clopidogrel la aspirină și terapia fibrinolitice pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, *N Engl J Med* 352:1179, 2005.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al.: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011, ACC/AHA Coronary Guide for 2011/SCAIF Ghidul ACCF/AHA 2011 pentru chirurgie de bypass coronarian, Ghidul 2012 ACC/AHA/ACP/ AATS/PCNA/SCAI/STS pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă, Ghidul ACCF/AHA 2013 pentru managementul denivelării ST, Ghidul A/ACC pentru managementul miocardicului. Pacienți cu sindroame coronariene acute fără denivelare ST și Ghidul ACC/AHA 2014 privind evaluarea și managementul cardiovascular peroperator al pacienților supuși unei intervenții chirurgicale noncardiace, *circulație* 134:e123, 2016.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, și colab.: Clopidogrel și aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice, *N Engl J Med* 354:1706, 2006.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, și colab.: Pacienți cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică simptomatică în studiul CHARISMA, *J Am Coll Cardiol* 49:1982, 2007.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL și colab.: Clopidogrel pentru stentarea coronariană: variabilitatea răspunsului, rezistența la medicamente și efectul reactivității trombocitelor pretratament, *Circulation* 107:2908, 2003.

- Collet JP, Hulot JS, Pena A și colab.: Polimorfismul citocromului P450 2C19 la pacienții tineri tratați cu clopidogrel după infarct miocardic: un studiu de cohortă, *Lancet* 373:309, 2009.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab.: Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel, *N Engl J Med* 360:354, 2009.
- Simon T, Verstuyt C, Mary-Krause M, și colab.: Determinanți genetici ai răspunsului la clopidogrel și evenimente cardiovasculare, *N Engl J Med* 360:363, 2009.
- Collet JP, Cuisset T, Range G, și colab.: Monitorizarea la pat pentru ajustarea terapiei antiplachetare pentru stentarea coronariană, *N Engl J Med* 367:2100, 2012.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS și colab.: Clopidogrel standard versus doză mare pe baza testării funcției trombocitelor după intervenția coronariană percutanată: studiul randomizat GRAVITAS, *JAMA* 305:1097, 2011.
- Trenk D, Stone GW, Gawaz M, și colab.: Un studiu randomizat de prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu reactivitate trombocitar mare la clopidogrel după intervenție coronariană percutanată electivă cu implantare de stenturi cu eliberare a medicamentelor: rezultate ale TRIGGER-PCI (Testarea reactivității trombocitelor la pacienții supuși unui ghid alternativ de tratament cu clopidogrel). Studiul Prasugrel, *J Am Coll Cardiol* 59:2159, 2012.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab.: Terapia intensivă antiplachetă orală pentru reducerea evenimentelor ischemice, inclusiv tromboza stentului la pacienții cu sindroame coronariene acute tratați cu intervenție coronariană percutanată și stenting în studiul TRITON-TIMI 38: o subanaliză unui trial randomizat, *La* :135371 2008.
- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD și colab.: O comparație a dozelor de încărcare de prasugrel și clopidogrel asupra funcției trombocitelor: magnitudinea inhibării trombocitelor este legată de formarea metaboliților activi, *Am Heart J* 153:66, e9, 2007.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, și colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 357:2001, 2007.
- Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, și colab.: Beneficiile timpurii și târzii ale prasugrel la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with My Prasugrel Inhibition, My Prasugrel Inhibition) *Cardiol* 51:2028, 2008.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA și colab.: Prasugrel versus clopidogrel pentru sindroame coronariene acute fără revascularizare, *N Engl J Med* 367:1297, 2012.
- Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S și colab.: Farmacodinamica, farmacocinetica și siguranța antagonismului P2Y₁₂ reversibil oral AZD6140 cu aspirină la pacienții cu roză ateroscleră: o comparație dublu-orb cu clopidogrel cu aspirină, *Eur Heart J* 28, 2003.
- Storey RF, Husted S, Harrington RA și colab.: Inhibarea agregării trombocitelor de către AZD6140, un antagonist oral reversibil al receptorului P2Y₁₂, în comparație cu clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, *J Am Coll Cardiol* 50:1852, 2007.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K și colab.: Evaluarea randomizată dublu-orb a ONSET și OFFSET a efectelor antiplachetare ale ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu boală coronariană stabilă: studiul ONSET/OFFSET, *Circulation* 120:2577, 2009.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 361:1045, 2009.
- Storey RF, Becker RC, Harrington RA și colab.: Caracterizarea dispneei la pacienții din studiul PLATO tratați cu ticagrelor sau clopidogrel și asocierea acesteia cu rezultatele clinice, *Eur Heart J* 32:2945, 2011.
- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, și colab.: Ticagrelor compared with clopidogrel by region geographic in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial, *Circulation* 124:544, 2011.
- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF și colab.: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu diabet: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 339:b4531, 2009.
- Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K și colab.: Efectele farmacodinamice ale diferitelor regimuri de dozare a aspirinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu boală coronariană, *Circ Cardiovasc Interv* 4:180, 2011.
- Henry P, Vermillet A, Boval B, et al.: 24 de ore de eficacitate a aspirinei dependentă de timp la pacienții cu boală coronariană stabilă, *Thromb Haemost* 105:336, 2011.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M și colab.: Utilizarea pe termen lung a ticagrelor la pacienții cu infarct miocardic anterior, *N Engl J Med* 372:1791, 2015.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG și colab.: Riscul ischemic și eficacitatea ticagrelorului în raport cu timpul de la retragerea inhibitorului P2Y₁₂ la pacienții cu infarct miocardic anterior: perspective din PEGASUS-TIMI 54, *Eur Heart J* 37:1133, 2016.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, și colab.: Douăsprezece sau 30 de luni de terapie antiplachetă duală după stenturi cu eluție de medicamente, *N Engl J Med* 371:2155, 2014.
- Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG și colab.: Beneficii și riscuri ale terapiei antiplachetare duale pe durată extinsă după PCI la pacienții cu și fără infarct miocardic acut, *J Am Coll Cardiol* 65:2211, 2015.
- Udel JA, Bonaca MP, Collet JP și colab.: Terapia antiplachetă duală pe termen lung pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare în subgrupul de pacienți cu infarct miocardic anterior: o meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate, *Eur Heart J* 37:390, 2016.
- Veranck P, Valgimigli M, Windecker S și colab.: Monoterapia pe termen lung cu ticagrelor versus terapia antiplachetă dublă standard, urmată de monoterapia cu aspirină la pacienții supuși implantării de stent biolimus-eluant: rațiunea și designul studiului GLOBAL LEADERS, *EuroIntervention* 11, 2015, epub-ul înainte de tipărire.
- Tricoci P, Huang Z, Held C și colab.: vorapaxar antagonist al receptorilor de trombină în sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 366:20, 2012.
- Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al.: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events, *N Engl J Med* 366:1404, 2012.
- Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al.: Vorapaxar pentru prevenirea secundară a evenimentelor trombotice pentru pacienții cu infarct miocardic anterior: o analiză de subgrup prespecificată a studiului TRA 2° P-TIMI 50, *Lancet* 380:1317, 2012.
- Bohula EA, Aylward PE, Bonaca MP și colab.: Eficacitatea și siguranța vorapaxarului cu și fără ticlopidină pentru prevenirea secundară la pacienții cu infarct miocardic anterior și fără antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu: rezultate din TRA 2° P-TIMI 50, *Circulation* 132:1871, 2017.
- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, și colab.: Activarea persistentă a mecanismului de coagulare în angina instabilă și infarctul miocardic, *Circulation* 90:61, 1994.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD și colab.: Warfarin plus aspirină după infarctul miocardic sau sindromul coronarian acut: meta-analiză cu estimări ale riscului și beneficiului, *Ann Intern Med* 143:241, 2005.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD și colab.: Ximelagatran oral pentru profilaxia secundară după infarct miocardic: studiul controlat randomizat ESTEEM, *Lancet* 362:789, 2003.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB și colab.: Dabigatran vs. placebo la pacienții cu sindroame coronariene acute pe terapie antiplachetă duală: un studiu randomizat, dublu-orb, de fază II, *Eur Heart J* 32:2781, 2011.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S și colab.: Rivaroxaban versus placebo la pacienții cu sindroame coronariene acute (ATLAS ACS-TIMI 46): un studiu randomizat, dublu-orb, de fază II, *Lancet* 374:29, 2009.
- Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL și colab.: Apixaban, un inhibitor oral, direct, selectiv al factorului Xa , în combinație cu terapia antiplachetă după sindromul coronarian acut: rezultatele studiului Apixaban pentru prevenirea evenimentelor acute ischemice și de siguranță (APPRAISE), *Circulation* 119:2877, 22009.

61. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW și colab.: RUBY-1: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo privind siguranța și tolerabilitatea noului inhibitor oral al factorului Xa darexaban (YM150) în urma sindromului coronarian acut, *Eur Heart J* 32:2541, 2011.
62. Goldstein S, Bates E, Bhatt D și colab.: Evaluarea siguranței inhibitorului factorului Xa TAK-442 la subiecți cu sindroame coronariene acute: rezultatele studiului AXIOM-ACS de faza 2, *Eur Heart J* 32 (supliment abstract): 414, 2011. [rezumat P2430].
63. Alexander JH, Lopes RD, James S și colab.: Apixaban cu terapie antiplachetă după sindromul coronarian acut, *N Engl J Med* 365:699, 2011.
64. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD și colab.: Rivaroxaban la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent, *N Engl J Med* 366:9, 2012.
65. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB și colab.: Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarct and coronary intervention, *J Am Coll Cardiol* 62:981, 2013.
66. Ruff CT, Bhatt DL, Steg PG și colab.: Rezultate cardiovasculare pe termen lung la pacienții cu fibrilație atrială și aterotromboză în Registrul REACH, *Int J Cardiol* 170:413, 2014.
67. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, și colab.: Utilizarea clopidogrelului cu sau fără aspirină la pacienții care iau terapie anticoagulantă orală și suferă de intervenție coronariană percutanată: un studiu deschis, randomizat, controlat, *Lancet* 381:1107, 2013.
68. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E și colab.: Comparatie între eficacitatea și siguranța noilor anticoagulante orale cu warfarină la pacienții cu fibrilație atrială: o meta-analiză a studiilor randomizate, *Lancet* 383:955, 2014.
69. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, și colab.: Durata terapiei triple la pacienții care necesită anticoagulare orală după implantarea de stent cu eliberare de medicament: Trial ISAR-TRIPLE, *J Am Coll Cardiol* 65:1619, 2015.
70. Sambola A, Montoro JB, Del Blanco BG și colab.: Terapia antiplachetă dublă versus anticoagularea orală plus terapia antiplachetă dublă la pacienții cu fibrilație atrială și risc tromboembolic scăzut până la moderat supuși stentului coronarian: proiectarea studiului randomizat MUSICA-2, *Am Heart J* 19, 62063.
71. Gibson CM, Mehran R, Bode C și colab.: Un studiu deschis, randomizat, controlat, multicentric care explorează două strategii de tratament cu rivaroxaban și o strategie de tratament orală cu antagonist al vitaminei K cu doză ajustată la subiecții cu fibrilație atrială care sunt supuși unei intervenții coronariene percutanate (PIONEER Am Heart AF-PCI, 2947,16).
72. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) dezvoltat cu contribuția specială a European Association of Heart Percutaneous Intervention of ECIAP, 35:2541, 2014.
73. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, și colab.: Răspunsuri coronariene și mecanisme diferențiale ale trombozei tardive a stentului atribuite stenturilor cu eluție de sirolimus și paclitaxel de prima generație, *J Am Coll Cardiol* 57:390, 2011.
74. Camenzind E, Steg PG, Wijns W: Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug eluting stents: a cause of preoccupation, *Circulation* 115:1440, 2007.
75. McFadden EP, Stabile E, Regar E și colab.: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy, *Lancet* 364:1519, 2004.
76. Grines CL, Bonow RO, Casey Jr DE, et al.: Prevenirea întreruperii premature a terapiei anti-trombocite duale la pacienții cu stenturi de artere coronare: un aviz științific de la American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons și American Dental Association, cu reprezentare de la American College of Phy Colli, *College of Cardiology* 49:734, 2007.
77. Stefanini GG, Holmes Jr DR: Stenturi de artere coronare cu eluție de medicament, *N Engl J Med* 368:254, 2013.
78. Serruys PW, Silber S, Garg S, și colab.: Comparatie dintre stenturile coronariene cu eluție de zotarolimus și everolimus, *N Engl J Med* 363:136, 2010.
79. Stone GW, Rizvi A, Newman W, și colab.: Stenturi cu eluție de Everolimus versus paclitaxel în boala arterei coronare, *N Engl J Med* 362:1663, 2010.
80. Valgimigli M, Campo G, Monti M și colab.: Durata pe termen scurt versus lung a terapiei antiplachetare duale după stentarea coronariană: un studiu multicentric randomizat, *Circulation* 125:2015, 2012.
81. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, și colab.: 6- versus 24 de luni terapie antiplachetă dublă după implantarea de stenturi cu eluție medicamentoasă la pacienții nerezistenți la aspirină: studiul randomizat, multicentric ITALIC, *J Am Coll Cardiol* 65:777, 2015.
82. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, și colab.: ISAR-SAFE: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu plas cebo de 6 vs. 12 luni de terapie cu clopidogrel după stentarea cu eliberare a medicamentului, *Eur Heart J* 36:1252, 2015.
83. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, și colab.: Dezvoltarea și validarea unei reguli de predicție pentru beneficiul și prejudiciul terapiei antiplachetare duale peste 1 an după intervenția coronariană percutanată, *JAMA* 315:1735, 2016.
- 83a. Baber U, Mehran R, Giustino G și colab.: Tromboză coronariană și sângerare majoră după PCI cu stenturi cu eluție medicamentoasă: scoruri de risc de la PARIS. *J Am Coll Cardiol* . 2016 mai 17;67(19):2224-34.
84. Stone GW, Witzensbichler B, Weisz G și colab.: Reactivitatea trombocitelor și rezultatele clinice după implantarea arterei coronare de stenturi cu eluție de medicamente (ADAPT-DES): un studiu prospectiv de registru multicentric, *Lancet* 382:614, 2013.
85. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, și colab.: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 2, 2018 2.



INTRODUCERE, 321

DEFINIȚIE ȘI EPIDEMIOLOGIE, 321

Fiziopatologie, 321

Moartea subită cardiacă ca manifestare

clinică inițială a bolii coronariene, 323

Moarte subită cardiacă la momentul

infarctului miocardic acut sau

sindroamelor coronariene acute, 323

Moarte subită cardiacă din ischemie

miocardică acută fără infarct, 323

Moarte subită cardiacă în timpul

convalescenței post-infarct miocardic,

323

Moarte subită cardiacă din cauza

modificărilor structurale legate de

boala coronariană, 324

Cardiomiopatie ischemică, insuficiență
cardiacă și moarte subită cardiacă,
324

PREVENIREA SECUNDARĂ A BRUDĂ

MOARTE CARDIACĂ, 324

Stop cardiac brusc din cauze tranzitorii
sau reversibile, 324Defibrilatoare cardiace implantabile
pentru prevenirea secundară a morții
cardiace subite, 324Terapii medicale adjuvante la
supraviețuirii unui stop cardiac
brusc, 328Terapii adjuvante nonfarmacologice la
supraviețuirii unui stop cardiac
brusc, 329PREVENIREA PRIMARĂ A MORȚII
SUBITE CARDIACE, 330Defibrilatoare cardiace implantabile
pentru prevenirea primară a morții
cardiace subite, 330Defibrilatoare cardio-overter portabile,
333Terapia medicală adjuvantă în prevenirea
primară a morții subite cardiace, 333

REZUMATUL RECOMANDĂRIILOR

PENTRU IMPLANTAREA

DEFIBRILATORULUI CARDIOVERTER
IMPLANTABILE PENTRU PREVENIREA
MOARTEI CARDIACĂ SUTĂ, 334

CONCLUZII, 334

REFERINȚE, 334

INTRODUCERE

Relația dintre boala coronariană (CHD) și moartea subită cardiacă (SCD) a fost recunoscută de multă vreme, cu o descriere inițială de către Leonardo Da Vinci în secolul al XV-lea a unei MSC, la care a fost martor și a atribuit-o la autopsia unei „arterelor uscate, micșorate și ofilite ... care hrănește inima”.

¹ Cercetările din ultimii 50 de ani au permis o mai bună caracterizare și înțelegere a CHD ca substrat pentru SCD. Multe procese fiziopatologice care stau la baza vulnerabilității la SCD în CHD au fost din ce în ce mai recunoscute, inclusiv impactul poverii CHD, patofiziologia vasculară, rolul ischemiei și al cicatricilor, anomaliile electrofiziologice ale substratului miocardic și rolul cardiomiopatiei ischemice și al disfuncției ventriculare stângi (LV). Acest lucru a permis progrese semnificative în terapiile medicale și intervenționale pentru prevenirea și tratarea MSC.

DEFINIȚIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

SCD este definită ca moartea din cauza colapsului circulator brusc neașteptat din cauza unei cauze cardiovasculare. În general, acestea includ evenimentele MSC care sunt asistate, care au loc în decurs de 1 oră de la schimbarea stării clinice, sau moartea neasistată, care a avut loc în ultimele 24 de ore. ²⁻⁴ Ca atare, estimările SCD în comunitate au variat pe baza definițiilor și a constatării evenimentelor. ⁵⁻⁶ În Statele Unite, se estimează că în fiecare an apar între 300.000 și 350.000 de cazuri de MSC. ⁵

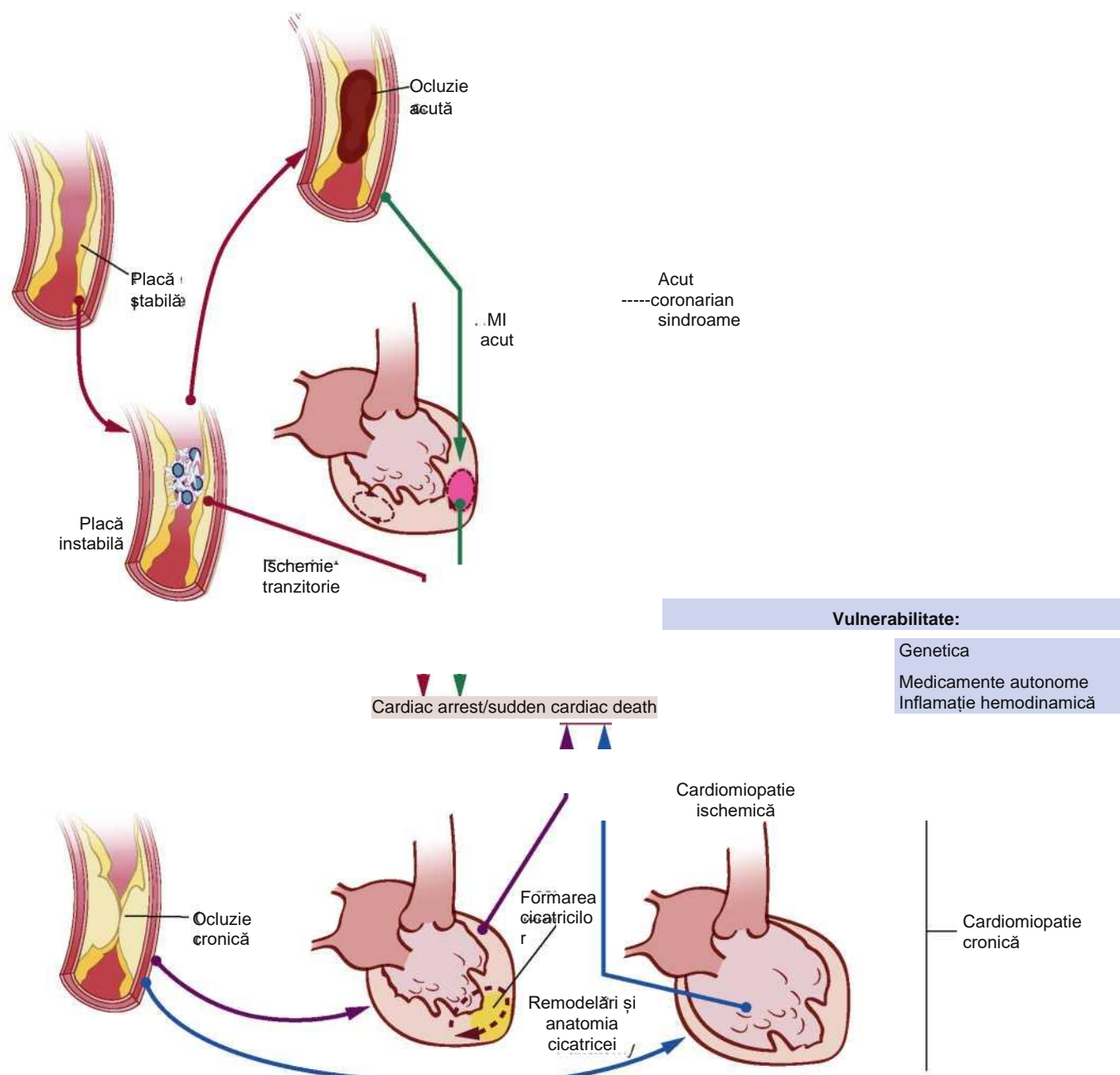
Contribuția exactă a CHD la populația de cazuri de MSC nu este clar definită și rămâne un subiect de dezbatere. ⁶ De fapt, estimările SCD din Statele Unite se bazează în mare măsură pe revizuirea retrospectivă a certificatelor de deces sau extrapolarea către populația generală din comunități mai mici bine studiate. ⁷⁻¹¹ Cu toate acestea, este general acceptat că aproximativ 80% din toate cazurile de MSC sunt legate de CHD și că MSC reprezintă aproximativ 50% din toate decesele cauzate de CHD. ¹²

Îmbunătățirile măsurilor de prevenire primară și secundară au condus la scăderi semnificative ale mortalității cauzate de CHD începând cu anii 1980, ¹³⁻¹⁴ dar ratele deceselor subite și neașteptate din cauza CHD au scăzut într-o măsură mai mică. ¹⁵ ¹⁶ Acest lucru reflectă două aspecte provocatoare în stratificarea riscului: SCD este manifestarea clinică inițială a CHD într-o proporție substanțială a evenimentelor MSC, iar predicția exactă a riscului MSC la pacienții cu CHD stabilită rămâne suboptimă. ¹² Ca atare, evaluarea individuală a riscurilor în practica clinică rămâne dificilă cu instrumentele și strategiile disponibile în prezent.

În mod similar, rămâne dificil să se stabilească vârsta, sexul și diferențele rasiale în evenimentele SCD legate de CHD. Cu toate acestea, este probabil ca tendințe similare să fie observate datorită contribuției substanțiale a CHD la povara generală a SCD. În general, incidența MSC crește odată cu vârsta, indiferent de sex sau rasă. ¹⁷ Cu toate acestea, pe grupe de vârstă, proporția totală a deceselor clasificate ca MSC pare a fi mai semnificativă la tineri. ¹⁸ Femeile, în general, au o incidență mai mică de MSC decât bărbații ^{19, 20} care poate reflecta sarcina mai mică sau întârziată a CHD la femei. De asemenea, par să existe unele diferențe rasiale în epidemiologia SCD. Americanii de culoare sunt expuși unui risc mai mare în comparație cu americanii albi, iar americanii hispanici prezintă un risc mai mic decât americanii care nu sunt hispanici. ^{11, 17, 21, 22} Nu este clar dacă aceste variații sunt legate de diferențele genetice sau socioeconomice.

Fiziopatologie

Fiziopatologia SCD este complexă, dar se crede că reflectă interacțiunea substratului vascular, substratului miocardic și modularea sistemică. ²³ Evenimentele SCD necesită de obicei un substrat și un declanșator, care duc la instabilitate electrică și aritmie ventriculară letală, care duc la colaps hemodinamic și moarte (Fig. 22.1). Atât substratul, cât și factorii declanșatori sunt dinamici, contribuind la provocările clinice în stratificarea riscului.



SMOCHIN. 22.1 Boala coronariană ca substrat pentru moartea subită cardiacă. IM, infarct miocardic.

Din punct de vedere istoric, evenimentele SCD au fost privite ca o funcție a severității leziunilor aterosclerotice cronice ale CHD, dar înțelegerea substratului vascular, ca componentă dinamică, a evoluat de-a lungul anilor.²⁴⁻²⁶ În timp ce severitatea și distribuția stenozelor coronariene semnificative sunt importante pentru patogeneza SCD, variațiile dinamice ale proprietăților plăcii, inflamația sau vulnerabilitatea la ruptură pot contribui semnificativ la SCD. O placă instabilă, chiar și în absența sindromului coronarian acut (SCA) de la ocluzie semnificativă a lumenului, poate duce la spasm și poate declanșa aritmii. Ca atare, identificarea unui vas vinovat, în special post-mortem, nu este o sarcină ușoară chiar și în prezența unui vas sever stenozat. În mod similar, substratul miocardic, care este într-o măsură dependent de substratul vascular dinamic, ar putea genera aritmii ventriculare independent de starea alimentării cu sânge, cum ar fi în circuitele de aritmie dependente de cicatrice.

Acest substrat miocardic este, de asemenea, dinamic, cum ar fi în ischemia tranzitorie sau în remodelarea cicatricii postinfarct, în special în zonele de graniță dintre cicatrice și miocardul normal. Modificările dinamice care afectează miocardul și - vulnerabilitatea acestuia la aritmii includ stres mecanic și influențe autonome, care pot duce la ischemie tranzitorie sau vulnerabilitatea unei cicatrice statice la reintrarea electrică și aritmogeneză.^{23, 27-29}

Contribuția CHD la SCD cuprinde spectrul CHD și efectul său asupra miocardului ca substrat aritmogen. Cadrele clinice includ: (1) SCD ca manifestare clinică inițială a CHD, (2) infarct miocardic acut (IM) sau SCA, (3) ischemie miocardică acută fără infarct, (4) convalescență miocardică post-IM și (5) modificări structurale legate de CHD, cum ar fi formarea scaratului sau dischemia ventriculară anterioară. În aceasta din urmă, există un rol deosebit pentru severitatea disfuncției VS și a insuficienței cardiace în patogenia SCD.

Se estimează că aproximativ 25% dintre pacienții cu MSC asociate cu CHD au dovezi de necroză miocardică la studiile de autopsie.³⁰⁻³¹ La supraviețuitorii unui stop cardiac brusc, -dovezile biomarkerului de IM sunt prezente la aproximativ 40% dintre pacienți,³² ceea ce sugerează că infarctul miocardic acut contribuie la unele, dar nu la toate MSC legate de CHD. În SCD care nu este legat de CHD-MI, mecanismul de bază este aritmia ventriculară cauzată de declanșatori ischemici sau aritmogeni cu un substrat bolnav subiacent.¹⁶

Moartea subită cardiacă ca manifestare clinică inițială a bolii coronariene

Acesta este poate cel mai provocator grup atât pentru medici, cât și pentru cercetători. Se estimează că această primă categorie de evenimente contribuie cu aproximativ o treime din toate evenimentele SCD, reprezentând peste 100.000 de cazuri în fiecare an în Statele Unite. Din păcate, lipsesc strategii pentru stratificarea riscului și identificarea subiecților cu risc în populația generală. Evaluarea riscurilor se bazează în primul rând pe identificarea zonelor cu risc ridicat în cadrul grupurilor cu risc scăzut. Prezența factorilor de risc pentru CHD implică un risc de viitoare MSC chiar și în absența unei CHD recunoscute clinic,^{23,33} subliniind importanța controlului factorilor de risc pentru prevenirea MSC în populația generală.

Moarte subită cardiacă la momentul infarctului miocardic acut sau sindroamelor coronariene acute

Aceasta se referă de obicei la perioada inițială de 24 până la 48 de ore după debutul unui IM. Întrucât împărtășește unele trăsături legate de MSC din ischemie fără infarct, riscul crescut în acest cadru este caracterizat de un substrat dinamic, care este o manifestare a pierderii acute a aportului de sânge; ischemia și moartea cardiomiocitelor; modele anormale de activare electrică locală; reperfuzie și eterogenități dinamice în proprietățile electrice în zonele de infarct și peri-infarct; și factori sistemici, cum ar fi inflamația, modificările hemodinamice și modificările neurohormonale. Punctul final al acestor fenomene este predispoziția la reintrarea electrică și vulnerabilitatea la aritmii ventriculare.

Povara aritmiilor în faza acută a IM pare să fi scăzut cu intervenții timpurii pentru a restabili fluxul sanguin care poate inversa sau cel puțin stabiliza procesul aritmogen local.³⁴

Aritmiile ventriculare care apar în faza incipientă după un IM acut au fost considerate tranzitorii fără implicații prognostice pentru riscul pe termen lung de recidivă. Acest lucru este probabil legat de multitudinea și natura dinamică a factorilor care contribuie la aritmogeneza în faza acută a IM. Cu toate acestea, s-a sugerat în unele studii că un stop cardiac în faza incipientă a IM acut ar putea indica un risc pe termen lung^{35,36}; cu toate acestea, rămâne necunoscut dacă acest lucru este legat de predispoziția individuală, ischemie recurentă, remodelare ulterioară sau deteriorare suplimentară a funcției VS. Cu toate acestea, aritmiile ventriculare din primele 48 de ore după IM nu servesc ca indicație pentru implantarea defibrilatorului în scopuri de prevenire secundară.

Moarte subită cardiacă din ischemia miocardică acută fără infarct

SCD din ischemia miocardică acută fără infarct este de obicei dintr-o nepotrivire cerere-oferta care are ca rezultat ischemie tranzitorie și risc aritmie crescut. Scenariile includ fie ruptura plăcii cu tromboză acută care limitează fluxul sanguin, fie vasospasmul care duce la același lucru, precum și leziuni stabile de grad înalt în contextul unei creșteri bruște a cererii. Anomaliile perfuziunii miocardice și variațiile regionale asociate ale ischemiei și reperfuziei duc la eterogenități regionale în proprietățile electrice și electrofiziologia membranei celulare³⁷ cu vulnerabilitate rezultată la activitatea electrică declanșată, reîncercare și SCD.

În stările ischemice tranzitorii, atât faza de ischemie, cât și faza de fuziune reper sunt importante în aritmogeneza, prima prin crearea de gradienti electrice de-a lungul miocardului și zonele de inexcitabilitate, iar cea de-a doua prin afectarea -dispersiei repolarizării în zonele afectate.^{37,38} Activitatea declanșată de acest fenomen generează în mod obișnuit -tahicardie ventricul ulară (TV) polimorfă care poate degenera în fibrilație ventriculară (FV) și SCD.

Moarte subită cardiacă în timpul convalescenței post-infarct miocardic

Această fază începe de obicei dincolo de primele 48 de ore după infarct miocardic și se prelungește săptămâni, luni sau chiar ani cu remodelarea vasculară și miocardică în continuare. Acest risc pare să fie crescut și mai mult de gradul de disfuncție VS și rămâne crescut în ciuda terapiilor moderne.^{39,40}

De remarcat, nu toate evenimentele SCD din faza de convalescență timpurie post-IM sunt de natură aritmice și multe ar putea fi atribuite complicațiilor mecanice ale infarctului, cum ar fi ruptura miocardică.⁴¹ Cu toate acestea, riscul SCD aritmie în faza de convalescență timpurie post-IM rămâne ridicat și prezice evenimente ulterioare.⁴⁰ Cu toate acestea, implanturile de defibrilatoare timpurii după IM nu au arătat niciun beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea tuturor cauzelor în două studii separate (Defibrilator in Acute Myocardial Infarct Trial [DINAMIT] și Immediate Risk Stratification Improves Survival Trial [IRIS]).^{42,43} Deși ambele studii au arătat un beneficiu al implantării defibrilatorului cardioverter implantabil (ICD) în reducerea deceselor aritmice, acest lucru a fost contrabalansat de o rată mai mare a morții nonaritmice.

În perioada de convalescență târzie după IM, de obicei se referă la luni sau ani după evenimentul index, continuă să existe un risc de MSC probabil legat de cardiomiopatia ischemică; remodelare continuă și insuficiență cardiacă. Acest risc este mai mic decât perioada de convalescență timpurie, dar este în primul rând o funcție de gradul disfuncției VS.⁴⁴

Moarte cardiacă subită din cauza modificărilor structurale legate de boala coronariană

MANAGEMENT

Astfel de modificări includ formarea de cicatrici sau dilatarea ventriculară de la un infarct anterior sau ischemie cronică. În timp ce un sfert din cazurile de MSC apar în primele 3 luni după un IM acut, jumătate din toate cazurile de MSC apar după anul după evenimentul index.^{45, 46} Incidența MSC după IM acut pare să fie similară în cazul IM cu supradenivelare și fără supradenivelare.⁴⁷ Riscul este cel mai mare în faza acută, după cum sa menționat anterior, dar scade treptat în timp.^{40, 48}

Un antecedent de IM crește riscul de MSC de 4 ori la femei și de 10 ori la bărbați.^{49, 50} Ratele de incidență a MSC după IM au scăzut de-a lungul timpului, cu estimări recente de 1% pe an la pacienții care primesc terapie medicală optimă și revascularizare.^{48, 51, 52} În ciuda îmbunătățirii ratelor globale de mortalitate la supraviețuitorii IM și a scăderii ratelor MSC, există încă subseturi de supraviețuitori ai IM care sunt considerați a fi expuși unui risc deosebit de ridicat.⁴⁰ Cei mai puternici factori de risc pentru MSC în CHD cronică sunt disfuncția VS și clasa funcțională New York Heart Association (NYHA),⁵³ care formează astfel baza pentru care acestea au fost utilizate ca criterii de intrare pentru studiile clinice ale ICD-urilor și, prin urmare, sunt factorii primari care afectează deciziile privind implanturile de defibrilator pentru prevenirea primară a MSC. Impactul acestor factori reflectă natura lor ca markeri clinici ai poverii CHD și gradul de deteriorare a miocardului. Cu toate acestea, în timp ce identifică subgrupuri cu risc ridicat în CHD, numărul absolut de cazuri de MSC din aceste subgrupuri reprezintă doar o minoritate din toate MSC legate de CHD. În plus, mulți pacienți care primesc defibrilatoare în scopuri de prevenire primară nu necesită niciodată terapie de la dispozitivele lor. Aceste avertismente subliniază necesitatea unor strategii mai bune pentru stratificarea riscului.

Stratificarea riscului rămâne un subiect de cercetare intensă. Au fost evaluați mai mulți markeri neinvazivi cu scopul de a îmbunătăți predicția individuală a riscului,⁵⁴ inclusiv markeri - clinici, imagistici, electrofiziologici, genetici și biologici. Deși pot fi identificați markeri cu risc ridicat, relevanța clinică este limitată de absența dovezilor care susțin utilizarea acestor factori de risc pentru selectarea pacienților pentru terapii de reducere a riscului, cum ar fi implantarea ICD. De exemplu, în boala cardiacă ischemică cronică și la pacienții cu infarct miocardic, prezența potențialelor tardive pe electrocardiograma medie a semnalului (ECG), variabilitatea redusă a frecvenței cardiace și alternanțele de repolarizare sau unde T s-au dovedit a avea asocieri semnificative cu SCD, dar datele disponibile nu au susținut încorporarea acestor factori în criteriile clinice pentru implantarea ICD ([Tabelul 222](#)).⁵⁴

Cardiomiopatie ischemică, insuficiență cardiacă și moarte subită cardiacă

Aritmiile ventriculare sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă și variază de la contracții ventriculare premature asimptomatice până la TV susținută, VPentru SCD. La pacienții cu insuficiență cardiacă, insuficiența progresivă a pompei reprezintă doar o treime din toate decesele cardiovasculare, în timp ce SCD reprezintă celelalte două treimi, iar aceasta din urmă este împărțită în mod egal între SCD sau SCD neașteptată în timpul episoadelor de agravare clinică a insuficienței cardiace.⁵⁵ Cel mai frecvent mecanism al SCD la această populație este TV care degenerază în VE

Severitatea insuficienței cardiace se corelează cu o mortalitate generală mai mare și cu rate absolute de MSC, dar proporția de decese totale clasificate ca MSC scade odată cu

înărăutățirea clasei NYHA. De exemplu, în studiul randomizat de intervenție cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF), clasa II, III și IV NYHA au fost asociate cu rate de mortalitate pe 1 an de 6,3%, 10,5% și 18,6%, respectiv, dar proporțiile de decese totale au fost clasificate ca 6,4%, 3% și 359% SCD, respectiv.⁵⁶ De asemenea, nu toate decesele subite la pacienții cu insuficiență cardiacă se datorează aritmiei. În studiul Acute Infarct Ramipril Efficacy (AIRE), doar 39% din toate cazurile de MSC au fost considerate a fi cauzate de aritmii.⁵⁷ Alte observații din literatura de specialitate sugerează că cazurile de MSC aritmice reprezintă majoritatea, dar nu toate decesele neasistate și decesele care au loc în decurs de 1 oră de la debutul simptomelor.⁵⁸

PREVENIREA SECUNDARĂ A MOARTEI CARDIACĂ SUTĂ

Prevenția secundară are ca scop prevenirea MSC la pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac brusc sau TV susținut.³

Stop cardiac brusc din cauze tranzitorii sau reversibile

Experții sunt de acord, pe baza dovezilor disponibile,³ că scopul principal al managementului la pacienții care au supraviețuit unei stopări bruște de car diac dintr-o cauză tranzitorie sau reversibilă este de a aborda starea de bază sau procesul bolii. Există, totuși, avertismente la această abordare, iar luarea deciziilor în practica clinică poate să nu fie simplă. De exemplu, s-a crezut în mod tradițional că aritmiile ventriculare în contextul ischemiei acute au un risc scăzut de MSC viitoare și ca atare ar putea să nu beneficieze de implanturile ICD. Realitatea este că acești pacienți ar putea să fi experimentat un IM anterior sau să aibă o povară semnificativă de boală coronariană și, în ciuda revascularizării, pot avea totuși o cicatrice miocardică sau un teritoriu miocardic mare expus riscului, care ar fi un substrat pentru aritmia ventricul ulară recurentă. Studiile au demonstrat într-adevăr riscuri ulterioare crescute la pacienții cu aritmii ventriculare în contextul ischemiei acute.^{35, 59} Mai mult, într-o analiză ulterioară a studiului Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID), rata de mortalitate a pacienților care au fost incluși în registrul AVID, dar care nu au fost randomizați din cauza unei cauze tranzitorii sau corectabile pentru VT/FV nu a fost diferită, sau a fost poate chiar mai proastă, decât cea a populației considerate aleatorii cu VT/FV.³⁵

Ca atare, o abordare atentă a stratificării riscului și a identificării atât a cauzelor reversibile, cât și a celor nereversibile, de la caz la caz, este valoroasă pentru a optimiza rezultatele pacientului. În cadrul specific al bolii coronariene, aritmiile ventriculare dependente de cicatrice sunt în mare parte cardia tahică monomorfă în natură, în timp ce aritmiile legate de ischemia acută sunt în mare parte TV sau FV polimorfe. În general, pacienții cu TV sau FV polimorfă în contextul ischemiei acute trebuie tratați cu revascularizare în scopul reducerii riscului de MSC. TV monomorfă susținută în contextul anomaliilor electrolitice sau al consumului de medicamente antiaritmice ar trebui tratate prin identificarea și corectarea stării de bază, dar este important să nu presupunem că acestea au fost singura cauză a TV monomorfă susținută.

Defibrilatoare cardiace implantabile pentru prevenirea secundară a morții cardiace subite

Rolul ICD-urilor este bine stabilit în scopul prevenirii MSC secundare pe baza rezultatelor studiilor clinice randomizate ([Tabelul 22.2](#)), care au demonstrat că implantarea ICD-urilor la

pacienții care au supraviețuit brusc.

TABELUL 22.1 Rezumatul tehnicilor neinvazive de stratificare a riscului pentru identificarea pacienților cu boală coronariană care sunt expuși riscului de moarte subită cardiacă

TEHNICĂ	CONCLUZIE
Imagistica	
FEVS	FEVS scăzută este un factor de risc bine demonstrat pentru MSC. Deși FEVS scăzută a fost utilizată în mod eficient pentru a selecta pacienții cu risc ridicat pentru aplicarea terapiei pentru a preveni moartea subită aritmică, FEVS are o sensibilitate limitată: majoritatea SCD apar la pacienții cu FEVS mai conservată.
ECG	
Durata QRS	Majoritatea analizelor retrospective arată că durata QRS crescută este probabil un factor de risc pentru MSC. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei nu a fost testată.
Intervalul QT și dispersia QT	Datele din unele analize retrospective arată că anomaliile repolarizării cardiace sunt factori de risc pentru MSC. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei nu a fost încă testată.
SAECG	Un SAECG anormal este probabil un factor de risc pentru SCD, bazat în principal pe analize prospective. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei a fost testată, dar nu a fost încă demonstrată.
HRV pe termen scurt	Legătura limitată de date a afectat HRV pe termen scurt la risc crescut de MSC. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei nu a fost încă testată.
Înregistrare ECG ambulatorie pe termen lung (Holter)	
Ectopie ventriculară și NSVT	Prezența aritmiilor ventriculare (VPB, NSVT) la monitorizarea Holter este un factor de risc bine demonstrat pentru MSC. În unele populații, prezența NSVT a fost utilizată în mod eficient pentru a selecta pacienții cu risc ridicat pentru aplicarea terapiei pentru a preveni moartea subită aritmică. Acest lucru poate avea, de
HRV pe termen lung	HRV scăzut este un factor de risc pentru mortalitate, dar este puțin probabil să fie specific pentru MSC. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei a fost testată, dar nu a fost demonstrată.
Turbulența ritmului cardiac	Datele emergente arată că turbulența anormală a ritmului cardiac este un factor de risc probabil pentru MSC. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei a fost testată, dar nu a fost încă demonstrată.
Test de exercițiu/Stare funcțională	
Capacitate de exercițiu și clasa NYHA	Creșterea severității insuficienței cardiace este un factor de risc probabil pentru MSC, deși poate fi mai predictiv pentru riscul de insuficiență progresivă a pompei. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei nu a fost încă testată.
Recuperarea ritmului cardiac și ectopie ventriculară de recuperare	Datele limitate arată că recuperarea ritmului cardiac scăzut și ectopia ventriculară în timpul recuperării sunt factori de risc pentru MSC. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei nu a fost încă testată.
Undă T alternantă	O cantitate moderată de date prospective sugerează că alternanțele anormale ale undei T sunt un factor de risc pentru SCD. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei a fost evaluată, dar rezultatele până în prezent sunt inconsecvente.
BRS	O cantitate moderată de date sugerează că BRS scăzut este un factor de risc pentru MSC. Utilitatea clinică pentru a ghida selecția terapiei nu a fost încă testată.

BRS, sensibilitate la baroreceptor; ECG, electrocardiogramă; HRV, variabilitatea ritmului cardiac; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; NSVT, tahicardie ventriculară nesustținută; NYHA, Asociația Inimii din New York; SAECG, ECG cu medie de semnal; MSC, moarte subită cardiacă; VPB, bătăi premature ventriculare.

De la Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. Declarație științifică AHA/ACC/HRS privind tehnicile neinvazive de stratificare a riscului pentru identificarea pacienților cu risc de moarte subită cardiacă. J Am Coll Cardiol . 2008;52:1179-1199.

TABELUL 22.2 Studii clinice randomizate cu defibrilatoare cardio-overter implantabile pentru prevenirea secundară a morții subite cardiace și care au inclus pacienți cu boală coronariană cronică

	N	% CHD	PROIECTA	POPULAȚIA	HR
AVID (1997)	1016	> 80%	ICD vs clasa III AAD	FV resuscitată, TV cardiovertită, TV cu sincopă sau TV cu FEVS < 40% și simptome de compromis hemodinamic	0,62 ($p < 0,02$)
CASH (2000)	288	> 70%	ICD vs amiodarona vs metoprolol	Stop cardiac resuscitat din aritmii ventriculare susținute documentate	0,77 ($p = 0,08$)
CIDS (2000)	659	> 80%	ICD vs. amiodarona	FV sau TV resuscitată sau sincopă nemonitorizată	0,80 ($p = 0,1$)

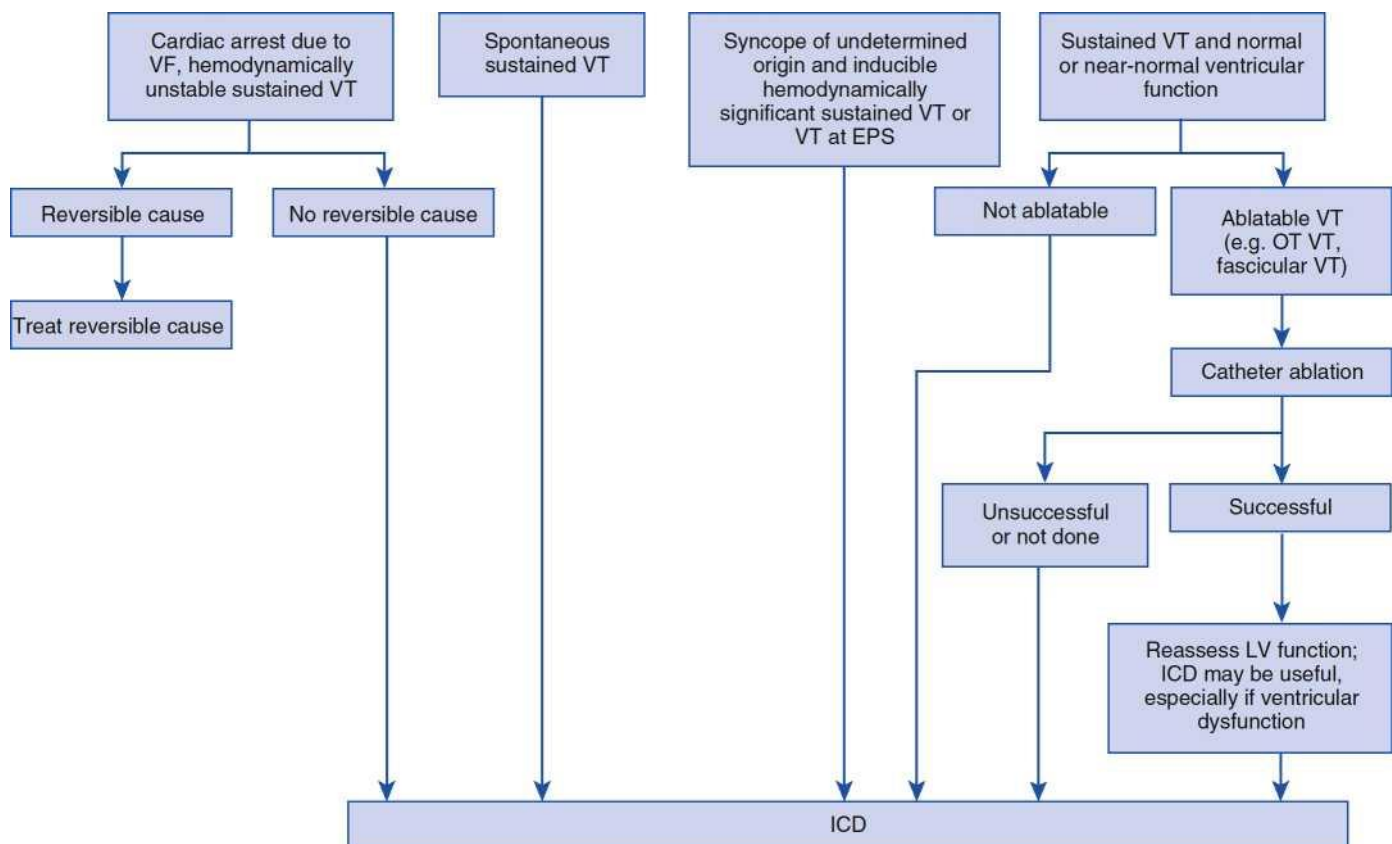
AAD, Medicament antiaritmice; CHD, boală coronariană; HR, hazard ratio de mortalitate cu implant defibrilator cardioverter implantabil; ICD, defibrilator cardioverter implantabil; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; FV, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară.

stop cardiac sau TV susținută cu experiență duce la reduceri ale MSC și a mortalității totale în comparație cu medicamentele antiaritmice. ^{3 - 60-67} Un algoritm pentru utilizarea ICD pentru prevenirea secundară a MSC la pacienții cu boală coronariană (CAD) este prezentat în Fig. 22.2. Utilizarea ICD-urilor pentru prevenirea secundară a MSC în 40 de zile după IM sau 90 de zile după revascularizarea coronariană este prezentată în Fig. 22.3 și 22.4.

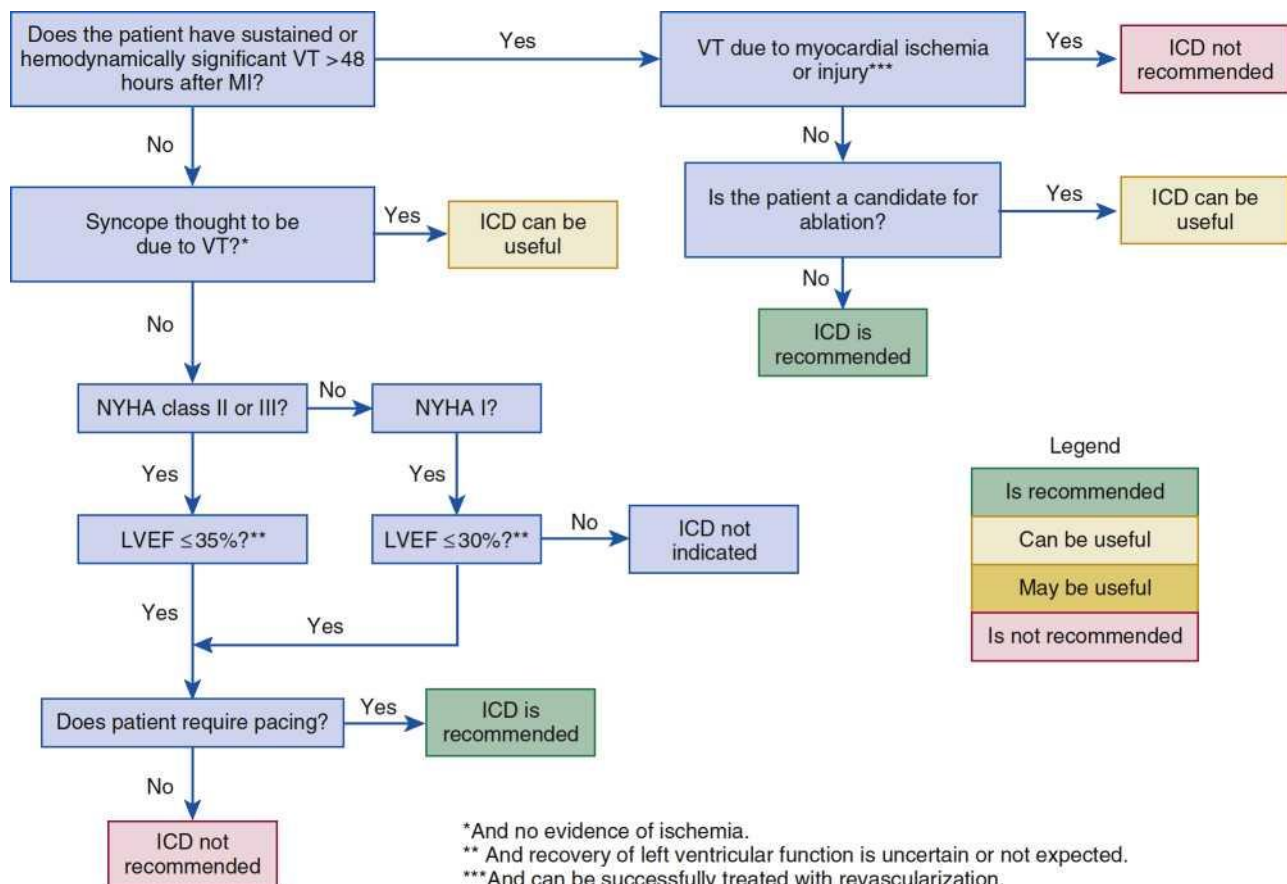
AVID: Studiu cu antiaritmice versus defibrilatoare implantabile

În studiul pivot randomizat de prevenire secundară - AVID, ⁶⁰ 1016 pacienți cu FV reanimată au TV susținută cu sincopă sau TV susținută cu compromis hemodinamic sau simptome care sugerează instabilitate hemodinamică în cadrul disfuncției VS (fracția de ejeție a ventriculului stâng

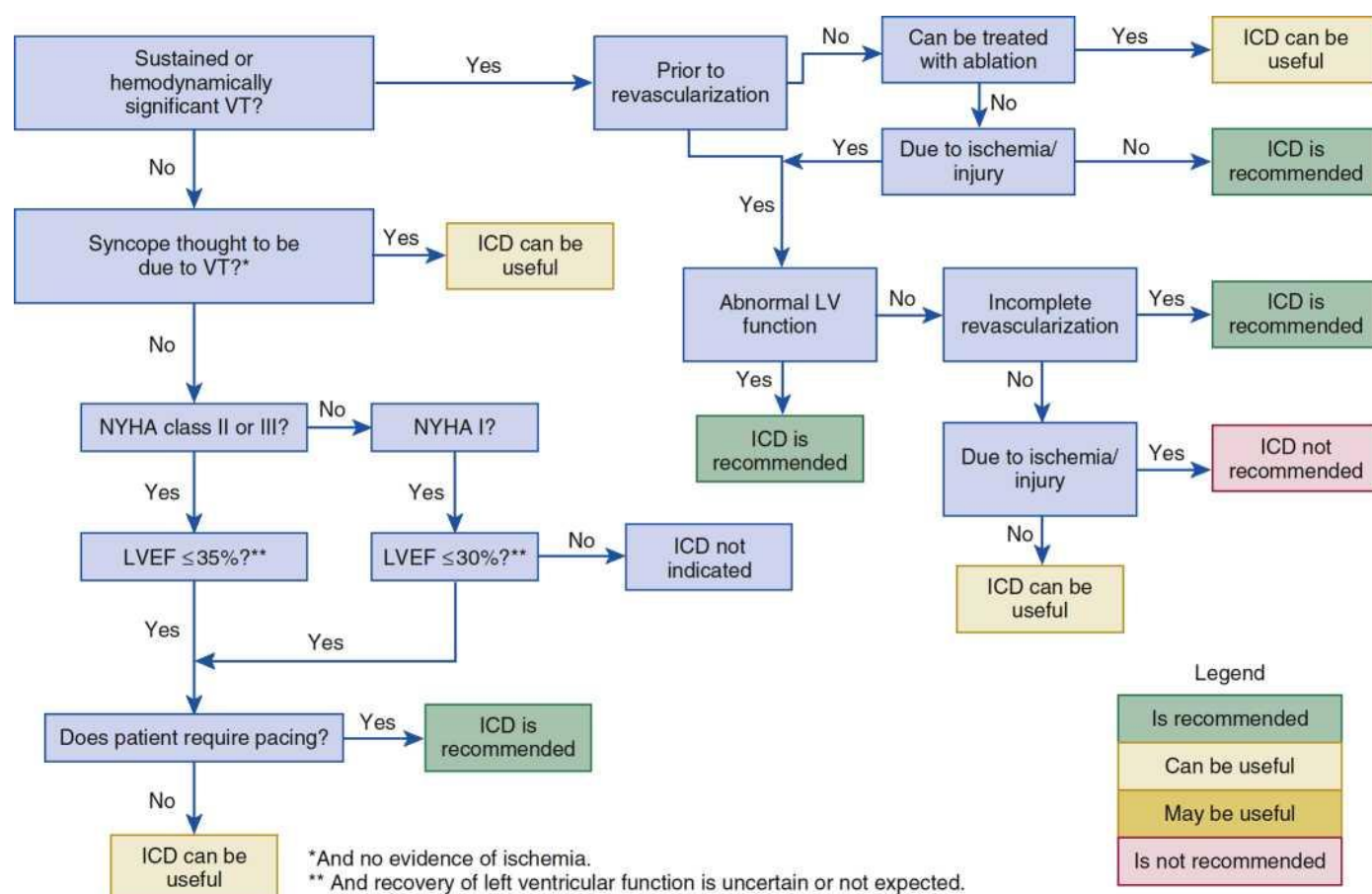
Prevenirea secundară a morții subite cardiace la pacienții cu CAD



SMOCHIN. 22.2 Defibrilatoare cardioverter implantabile pentru prevenirea secundară a morții subite cardiace la pacienții cu boală coronariană. CAD, Boala coronariană; EPS, studiu electrofiziologic; ICD, defibrilator cardioverter implantabil; VS, ventricular stâng; OT, tract de scurgere; FV, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară. (Modificat din Olshansky B, Chung MK, Pogwizd S, Goldschlager N. Arrhythmia Essentials. Philadelphia: Elsevier; 2017.)



SMOCHIN. 22.3 Implantarea defibrilatorului (defibrilator cardioverter implantabil) în 40 de zile de la infarctul miocardic. ICD, Defibrilator cardioverter implantabil; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; NYHA, Asociația Inimii din New York; TV, tahicardie ventriculară. (Modificat cu permisiunea de la Kusumoto FM, colab. Declarație de consens al experților HRS/ACC/AHA privind utilizarea terapiei cu defibrilator-cardioverter implantabil la pacienții care nu sunt incluși sau nu sunt bine reprezentați în studiile clinice. Ritmul cardiac. 2014;11:1270-1313.)



SMOCHIN. 22.4 Implantarea defibrilatorului (defibrilator cardioverter implantabil) în 90 de zile de la revascularizare. ICD, Defibrilator cardioverter implantabil; FEVS, fracția de ejeție a ventriculului stâng; NYHA, Asociația Inimii din New York; TV, tahicardie ventriculară. (Modificat cu permisiunea de la Kusumoto FM, et al. Declarație de consens al experților HRS/ACC/AHA cu privire la utilizarea terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil la pacienții care nu sunt incluși sau nu sunt bine reprezentați în studiile clinice. Ritmul cardiac. 2014;11:1270-1313.)

[FEVS] < 40%) au fost randomizați la tratament cu un implant de fibrilator sau medicamente antiaritmice sotalol sau amiodarona. Obiectivul principal al studiului a fost mortalitatea de toate cauzele. Majoritatea pacienților înrolați în acest studiu au avut boală coronariană (81% în ambele brațe), infarct miocardic anterior (67% în ambele brațe) sau disfuncție semnificativă a VS (FEVS mediană 31%).

Supraviețuirea globală a fost mai mare cu ICD, cu estimări neajustate de 89,3% față de 82,3% în grupul cu medicamente antiaritmice la 1 an, 81,6% față de 74,7% la 2 ani și 75,4% față de 64,1% la 3 ani ($p < 0,02$). Aceasta a corespuns unor reduceri relative ale mortalității de 39%, 24% și 31% la 1, 2 și, respectiv, 3 ani. În analizele de subgrup, beneficiul terapiei cu defibrilator a fost în primul rând la pacienții cu CHD ca cauză de bază a aritmiilor lor. Studiul a fost oprit prematur din cauza beneficiului semnificativ de supraviețuire observat cu implanturile ICD. Efectul principal al ICD-urilor a fost prevenirea morții aritmice în comparație cu medicamentele antiaritmice, dar ratele deceselor nearitmice au fost echivalente în brațele de tratament. De remarcat, de asemenea, a fost faptul că pacienții tratați cu antiaritmice păreau să prezinte un risc mai mare de moarte non-cardială, cum ar fi decesele legate de boli pulmonare sau renale.

68

O analiză ulterioară a AVID ⁶⁹ a constatat că la pacienții cu FEVS mai mare de 35%, nu au existat diferențe de rezultate între brațele de tratament, în timp ce la pacienții cu valori FEVS între 20% și 35%, a existat un beneficiu clar și semnificativ de supraviețuire al ICD-urilor față de terapia medicală la 2 ani (83% față de 72%). Aceeași măsură a diferenței a fost observată în subgrupul mic cu FEVS mai mică de 20%, dar analiza nu a avut

suficientă putere pentru a detecta diferența statistică.

CASH: Supraviețuirea stopului cardiac în procesul de la Hamburg

NUMERAR ⁶⁵ a fost un studiu prospectiv, multicentric, randomizat pentru compararea defibrilatoarelor implantabile versus terapia medicamentoasă antiaritmice la supraviețuitorii stopului cardiac secundar unor aritmii ventriculare documentate. Studiul a randomizat 349 de supraviețuitori ai stopului cardiac de la VT sau FV documentate la tratament cu un ICD, metoprolol, propafenonă sau amiodarona. Alocarea la propafenonă a fost întreruptă în timpul studiului din cauza unei rate de mortalitate de toate cauzele observate cu 61% mai mare la propafenonă față de pacienții cu ICD la o urmărire de 11,3 luni. Obiectivul principal al studiului a fost mortalitatea de toate cauzele. Boala coronariană a fost prezentă la aproximativ 75% dintre pacienții înscriși în studiu. Pe o perioadă medie de urmărire de 57 de luni, ratele de deces pentru toate cauzele au fost de 36,4% în brațul ICD și 44,4% în brațul amiodaronă/metoprolol. Supraviețuirea globală a fost mai mare în brațul ICD, dar nu a atins o semnificație statistică probabil din cauza lipsei de putere, deoarece LVEF medie a fost de 46%, indicând o populație mai sănătoasă decât în AVID și, în consecință, rata mortalității la 2 ani de 19,6% a fost sub jumătate față de cea utilizată pentru a calcula dimensiunea eșantionului de studiu. Cu toate acestea, obiectivul secundar al SCD a fost redus semnificativ cu implanturile ICD comparativ cu terapia medicală (13% față de 33%). Studiul a remarcat, de asemenea, că beneficiul terapiei ICD pare să fie în primul rând în primii 5 ani după evenimentul index.

CIDS: Studiu canadian asupra defibrilatorului implantabil

CIDS⁶¹ randomizat 659 de pacienți cu FV sau TV resuscitat sau cu sincopă nemonitorizată la tratament cu implant ICD sau amiodarona. Rezultatul primar al studiului a fost mortalitatea pentru toate cauzele, iar rezultatul secundar a fost moartea prin aritmie. Proporția de pacienți cu boală coronariană a depășit 80% atât în brațul ICD, cât și în cel de terapie medicală, majoritatea având un IM anterior. Pe parcursul a 5 ani de urmărire, studiul a constatat o reducere nesemnificativă a riscului de deces cu terapia ICD cu o reducere a riscului relativ de 19,7%, precum și o reducere nesemnificativă a riscului de deces aritmic cu o reducere a riscului relativ de 32,8%.

Date cumulate ale studiilor de reper și generalizarea rezultatelor

În timp ce AVID a arătat un beneficiu semnificativ statistic cu implantul ICD față de terapia medicală, CIDS și CASH au arătat o tendință nesemnificativă spre beneficiu, care ar fi putut reflecta o eroare beta și lipsa puterii statistice de a detecta semnificația mărimii beneficiului care a fost observat, diferite populații de pacienți sau timp mai lung de urmărire în CIDS. Este, de asemenea, posibil ca pacienții care au fost considerați de către medicii lor de conducere a fi candidați mai buni pentru terapia ICD decât antiaritmicii să fi fost îndrumați pentru implant de defibrilator, mai degrabă decât înrolarea în studiul cu randomizare. Acest lucru ar introduce o părtinire care ar fi putut favoriza rezultatele în brațul de intervenție medicală.

Dovezi concludente cu privire la beneficiul ICD-urilor la acești pacienți au fost observate într-o meta-analiză a celor trei studii majore și a unui al patrulea studiu cu o populație mai mică (Fig. 22.5).⁷⁰ Atunci când sunt combinate într-o meta-analiză, datele au arătat că pacienții cu ICD au avut un avantaj de supraviețuire față de cei tratați cu terapie medicală, cu o reducere cu 25% a riscului relativ. Acest lucru a fost legat în primul rând de un efect pozitiv asupra ratelor SCD, cu o reducere de 50% a riscului relativ de la acest mod în decesul cu ICD. O observație importantă este aceea a unei reduceri absolute a riscului cu 7% a mortalității de orice cauză, care se traduce într-un număr necesar pentru a trata de 15, care înlocuiește majoritatea studiilor clinice din medicina cardiovasculară modernă.

Rezultatele au fost reproduse într-o a doua meta-analiză a AVID, CIDS și CASH cu o reducere de 28% a riscului relativ al mortalității de toate cauzele și o reducere cu 50% a morții subite a ritmului mic și un beneficiu superior la pacienții cu FEVS sub 35% comparativ cu cei cu FEVS peste 35%.⁶⁴ Generalizarea - acestor beneficii a fost explorată prin examinarea eficacității defibrilatoarelor, așa cum sunt aplicate în practica medicală de rutină, la o cohortă mare de pacienți din baza de date a Administrației Naționale a Veteranilor.⁷¹ Timp de 3 ani, studiul a urmărit 6996 de pacienți cu aritmie ventriculară de debut și boală cardiacă ischemică preexistentă și insuficiență cardiacă congestivă, dintre care 1442 au primit un ICD. Principala constatare a fost că, în analizele multivariabile, beneficiarii ICD au avut o mortalitate mai mică pentru toate cauzele (odds ratio 0,52) și cardiovasculară (odds ratio 0,56), dar nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea noncardiovasculară. Aceste beneficii au fost observate în ciuda unei frecvențe semnificativ mai mici de utilizare a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I), β -blocante și statine. O observație importantă a fost că amploarea beneficiului terapiei cu ICD a fost similară sau chiar mai mare decât cea observată în studiile clinice, constatând că un deces a fost prevenit în această populație la fiecare patru până la cinci pacienți care au primit un ICD pe parcursul a trei ani de urmărire.

Moarte subită cardiacă la beneficiarii defibrilatorului

SCD din cauze nearitmice (cum ar fi activitatea electrică fără puls; embolul pulmonar sau disecția aortică) sau MSC din aritmii cardiace terminale pot apărea în continuare la primitorii ICD. În studiile de prevenire secundară a MSC, până la o treime din toate decesele din brațele de tratament cu ICD au fost MSC. Cea mai frecventă cauză a MSC la acești pacienți a fost TV sau FV, care este tratată corespunzător printr-un șoc defibrilator, dar este urmată de disociere electromecanică și activitate electrică fără puls.⁷²

Aritmiile refractare sunt observate în stadiile terminale ale insuficienței cardiace și pot apărea în continuare la pacienții cu ICD, în ciuda funcționării corecte a ICD. În această populație, opțiunile suplimentare de tratament includ terapii avansate pentru insuficiență cardiacă și luarea în considerare a transplantului de inimă. Alți factori care ar putea duce la SCD în ciuda implanturilor ICD includ aritmiile ventriculare, care se încadrează sub limita de detecție a dispozitivului și foarte rar eșecul ICD în detectarea aritmiei sau în administrarea terapiei adecvate.

Terapii medicale adjuvante la supraviețuitorii unui stop cardiac brusc

Nicio terapie medicală nu este considerată a fi o alternativă acceptabilă la implanturile ICD la supraviețuitorii SCD. Acestea fiind spuse,

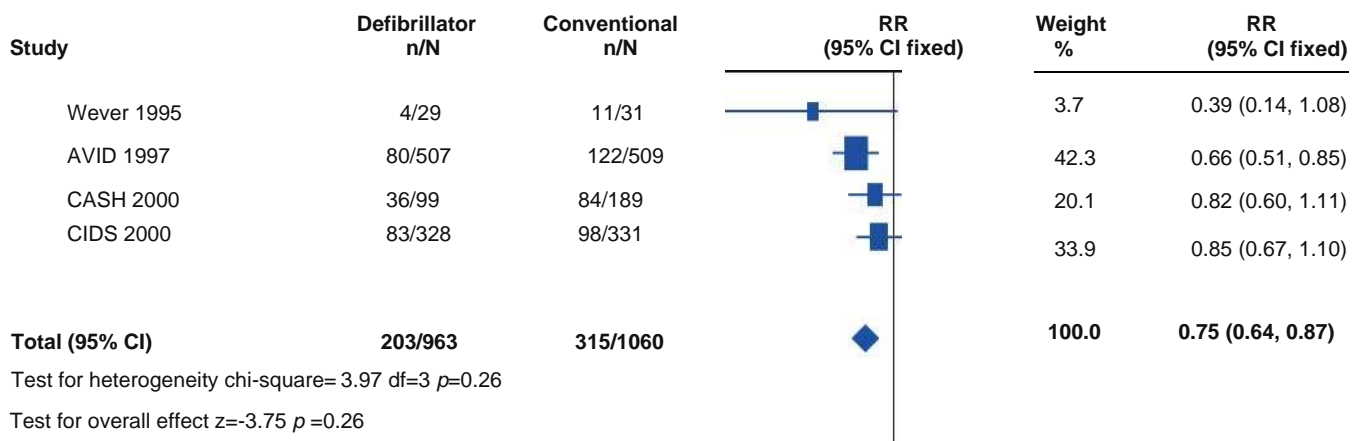


FIG. 22.5 All -cause mortality in pooled secondary prevention defibrillator trials. *CI*, Confidence interval; *df*, degree of freedom; *n/N*, sample/population size; *RR*, risk ratio. (Reproduced with permission from Lee DS, Green LD, Liu PP, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1573-1582.)

terapia medicală optimă pentru a aborda anumite afecțiuni subiacente poate contribui la reduceri suplimentare atât ale mortalității cardiovasculare, cât și ale MSC la această populație.³

Medicamente antiaritmice

La pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac brusc sau au experimentat aritmii ventriculare susținute, dar au refuzat implanturile ICD, medicamentele antiaritmice ar putea fi utilizate ca alternativă la ICD pentru a reduce povara aritmiei. Printre pacienții cărora li se administrează ICD pentru prevenirea secundară a MSC, mulți se confruntă cu aritmii ventriculare recurente care declanșează șocuri adecvate ale defibrilatorului. Medicamentele antiaritmice pot reduce nevoia de șocuri de fibrilatoare la acești pacienți și, prin urmare, pot îmbunătăți calitatea vieții. În această populație cu boală cardiacă structurală, opțiunile de medicație antiaritmice sunt limitate la amiodaronă, sotalol sau mexiliten,³ cu amiodarona fiind agentul preferat datorită eficacității superioare și efectelor proaritmice mai scăzute în comparație cu sotalol. Cu toate acestea, profilul efectelor secundare ale amiodarone cu utilizarea pe termen lung a acestui medicament face ca sotalolul și mexiletina să fie alternative acceptabile în anumite scenarii, în ciuda eficacității mai scăzute. Amiodarona poate crește pragul de defibrilare, în timp ce sotalolul îl poate scădea, iar aceste efecte pot fi importante la pacienții cu praguri de defibrilare ridicate. De asemenea, efectele puternice de p-blocare ale sotalolului pot limita utilizarea acestuia la pacienții cu insuficiență cardiacă compensată marginal sau slab compensată.

Necesitatea terapiei antiaritmice adjuvante la pacienții care au primit un ICD pentru prevenirea secundară a MSC nu este neobișnuită și s-a raportat că a fost utilizată în brațele de terapie cu ICD la 22% dintre pacienții cu AVID la 2 ani și 28% dintre pacienții cu CIDS la 5 ani.⁶⁰⁻⁶¹

Adăugarea de medicamente antiaritmice urmărește în primul rând îmbunătățirea calității vieții și reducerea șocurilor, dar nu s-a constatat că prevenirea șocurilor îmbunătățește supraviețuirea într-o analiză sistematică care a inclus 6000 de primitori ai ICD.⁷³

La această populație de pacienți, medicamentele antiaritmice ar putea fi indicate și pentru tratamentul aritmiilor supraventriculare, care ar putea duce la șocuri neadecvate de defibrilare lator, în special pentru fibrilația atrială. Cu programarea modernă, s-au înregistrat reduceri ale ratelor șocurilor inadecvate, dar controlul aritmiilor supraventriculare ar putea îmbunătăți calitatea vieții pacienților, indiferent de reducerea șocurilor inadecvate.

p-Blocante

Printre pacienții cu boală coronariană, cei cu disfuncție anterioară de IM și VS sau insuficiență cardiacă pot obține beneficii de supraviețuire din terapia p-blocante, care poate include, de asemenea, îmbunătățirea riscului de MSC ca subgrup de moduri de deces. La pacienții cu aritmii ventriculare recurente, p-blocantele pot suprima impulsul adrenergic asociat cu aceste aritmii. Mai mult, la mulți pacienți cu insuficiență cardiacă, terapia p-blocante poate preveni episoadele clinice recurente de insuficiență cardiacă, despre care se știe că sunt perioade cu risc crescut de recidivă a aritmiei. Mai mult, p-blocantele pot reduce șocurile inadecvate din fibrilația atrială sau tahicardia sinusală cu rate ventriculare rapide la acești pacienți.

La pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac brusc, dar nu au fost înscrși în AVID, utilizarea p-blocanților a fost asociată cu un beneficiu de supraviețuire.⁷⁴ Același studiu a constatat că acest efect protector nu a fost proeminent la pacienții cărora li s-a administrat deja amiodarone sau un defibrilator.

Medicamente hipolipemiente

Pacienții cu boală coronariană trebuie tratați cu agenți de scădere a lipidelor în conformitate cu ghidurile clinice corespunzătoare. Utilizarea agenților de scădere a lipidelor în scopul reducerii SCD rămâne controversată, dar datele disponibile sugerează beneficii.^{75, 76} La pacienții cu CHD care au primit un ICD în AVID, s-a constatat că terapia hipolipemiantă este asociată cu o reducere relativă de 60% a probabilității de recidivă TV/FV.⁷⁵ Un alt studiu observațional a arătat că utilizarea medicamentelor hipolipemiente a fost asociată cu o reducere a recidivelor - aritmiilor ventriculare la pacienții cu boală coronariană și implanturi ICD.⁷⁶

Până în prezent, nu există date din studiile clinice care să sugereze un beneficiu antiaritmice independent de la utilizarea statinelor. În mod similar, în ceea ce privește beneficiile antiaritmice ale uleiului de pește, o meta-analiză nu a arătat nicio reducere a descărcărilor defibrilatorului cu utilizarea uleiului de pește sau a acizilor grași omega-3.⁷⁷

Terapii adjuvante nonfarmacologice la supraviețuitorii stopului cardiac brusc

Ablația cu cateter

Ablația cu cateter este o opțiune de tratament pentru aritmiile ventriculare. La pacienții cu CHD care au supraviețuit unui stop cardiac brusc, ablația cu cateter pentru aritmii ventriculare ar putea fi efectuată ca terapie adjuvantă pentru aritmiile ventriculare frecvente care declanșează șocuri ICD, ca alternativă pentru pacienții care refuză implantarea ICD sau la pacienții cu cardiomiopatie și reintrarea de ramură a fasciculului VT, care este de obicei tratată prin absența ventriculară dreaptă.

Ablația cu cateter a fost asociată cu rezultate mai bune pentru VT din boala cardiacă ischemică comparativ cu substratul non-ischemic. La pacienții cu infarct miocardic anterior, VT monomorfe susținute provin de obicei dintr-un substrat cicatricial, în primul rând în zonele de frontieră ale cicatricii unde țesutul cicatricial este dispersat printre mănunchiurile supraviețuitoare de miocite. Acest substrat este susceptibil de ablație cu cateter endocardic, care ar viza în mod ideal istmul critic de reintrare atunci când se adresează TV clinică. Modificarea suplimentară a substratului este efectuată de mulți experți în domeniu.⁷⁸ Un proces publicat în 2015⁷⁹ a arătat că o abordare extinsă de ablație bazată pe substrat este superioară ablației care vizează doar TV clinice și stabile la pacienții cu miopatie cardio ischemică care prezintă TV tolerată. În practica noastră, se depun toate eforturile pentru a mapa și a viza TV clinică în plus față de modificarea substratului.

Ablația cu cateter poate fi, de asemenea, eficientă pentru tratarea FV care este declanșată de depolarizări ventriculare premature, mai ales dacă par a fi uniforme în morfologie.⁸⁰ Astfel de declanșatori ar putea proveni din sistemul His-Purkinje la pacienții cu boală coronariană, în special fasciculul posterior. În timp ce ischemia în acest teritoriu ar putea fi cauza de bază a depolarizărilor ventriculare premature care conduc la FV, există cazuri fără țintă de revascularizare identificabilă sau persistentă a problemei în ciuda revascularizării. Ablația cu cateter care vizează declanșatorul prematur al depolarizării ventriculare - poate avea succes în abolirea FV recurentă la acești pacienți.

Ablația cu cateter a fost, de asemenea, evaluată ca terapie profilactică adjuvantă la pacienții care au prezentat TV susținută și au primit terapie cu ICD. O meta-analiză a acestora

TABLE 22.3 Randomized Clinical Trials of Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death and Which Included Patients with Chronic Coronary Disease

	N	% CHD	DESIGN	POPULATION	TIMING	HR
MADIT (1996)	196	100%	ICD vs. conventional medical therapy	Prior MI; LVEF < 35%; NSVT; inducible nonsuppressible sustained VT/VF at EPS	> 3 weeks post-MI > 2 months post-CABG > 3 months post-PTCA	0.46 ($p = 0.009$)
MUSTT (1999)	704	100%	EP-guided therapy with AADs or ICD or no AAD therapy	CAD; LVEF < 40%; Asx NSVT; inducible sustained ventricular tachyarrhythmia	> 4 days post-MI or revascularization	0.40 ($p < 0.001$)
MADIT-II (2002)	1232	100%	ICD vs. conventional medical therapy	Prior MI LVEF < 30%	> 1 month post-MI > 3 months post-revascularization	0.69 ($p = 0.02$)
SCDHeFT (2005)	2521	52%	ICD vs. amiodarone vs. placebo	NYHA FC II-III, LVEF < 35%	> 3 months' heart failure	0.77 ($p = 0.007$)
CABGPatch (1997)	900	100%	Epicardial ICD vs. no ICD	CABG, LVEF < 35%, abnormal SAECEG	At time of CABG	1.07 (NS)
DINAMIT (2004)	674	100%	ICD vs. no ICD	Recent MI, LVEF < 35% J.HRV or average heart rate > 80 bpm	6-40 days post-MI	1.08 ($p = 0.7$)
IRIS (2009)	898	100%	ICD vs. no ICD	Recent MI, LVEF < 40% and heart rate > 90 bpm or NSVT > 150 bpm	3-31 days post-MI	1.04 ($p = 0.8$)

AAD, Antiarrhythmic drug; Asx, asymptomatic; bpm, beats per minute; CABG, coronary artery bypass graft surgery; EP, electrophysiologic; EPS, electrophysiology studies; HR, hazard ratio of mortality with implantable cardioverter defibrillator implant; HRV, heart rate variability; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NS, nonsignificant; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia; NYHA FC, New York Heart Association functional class; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; SAECEG, signal-averaged ECG; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia.

studii ⁸¹ a arătat că ablația profilactică a TV a scăzut recurența TV, dar nu a avut niciun efect asupra mortalității.

Intervenții chirurgicale

Odată cu progresele în terapiile cu defibrilator și intervenția cu cateter, intervenția chirurgicală pentru aritmia ventriculară este rar efectuată în zilele noastre și este de obicei rezervată pacienților cu aritmii ventriculare recurente și șocuri de defibrilatoare care au eșuat terapiile medicale adjuvante și ablația cu cateter. Abordările chirurgicale ale aritmiilor ventriculare la pacienții cu infarct miocardic anterior includ rezecția substratului cicatricial sau intervenția chirurgicală pentru anevrism cu sau fără cartografiere concomitentă.

În cazurile refractare, transplantul cardiac poate fi indicat la candidații selectați. În schimb, la pacienții care așteaptă un transplant cardiac și care suferă de un stop cardiac brusc sau de aritmii ventriculare susținute, implantarea ICD poate fi utilizată ca o punte către transplant, cu o îmbunătățire rezultată a supraviețuirii. ⁸²⁻⁸⁶

PREVENIREA PRIMARĂ A MOARTEI CARDIACĂ SUTĂ

Prevenția primară are ca scop prevenirea MSC la pacienții cu risc ridicat care nu au suferit anterior un stop cardiac brusc sau TV susținută. ³

Defibrilatoare cardioverter implantabile pentru prevenirea primară a morții cardiace subite

La pacienții cu CHD, rolul ICD a fost stabilit prin dovezile din studiile randomizate la cei cu cardiomiopatie ischemică și insuficiență cardiacă (Tabelul 22.3). Această populație are un risc crescut de aritmie ventriculară, iar SCD poate fi prima manifestare a aritmiei ventriculare din acest grup. ³ Studiile randomizate susțin utilizarea ICD la pacienții selectați cu risc ridicat în scopul prevenirii primare a MSC, în timp ce medicamentele antiaritmice, altele decât p-blocantele, nu pare să îmbunătățească supraviețuirea. Un algoritm de utilizare a ICD-urilor în prevenirea primară a MSC la pacienții cu CAD este prezentat în Fig. 22.6. Utilizarea ICD-urilor pentru prevenirea primară a MSC în 40 de zile după IM sau 90 de zile după

revascularizarea coronariană este inclusă în Fig. 22.3 și 22.4.

MADIT: Test de implantare a defibrilatorului automat multicentric

MADIT ⁸⁷ a evaluat dacă terapia profilactică cu un defibrilator implantat, în comparație cu terapia medicală convențională, ar îmbunătăți supraviețuirea la anumiți pacienți cu risc ridicat. Criteriile de eligibilitate au fost clasa funcțională I, II sau III NYHA; MI anterior; FEVS mai mică sau egală cu 35%; TV asimptomatică nesusținută documentată; și tahiaritmie ventriculară inductibilă, nesupresibilă la teste electrofiziologice. Studiul a randomizat 196 de pacienți pentru a primi un ICD sau terapie medicală convențională. Amiodarona a fost utilizată la majoritatea pacienților din brațul de intervenție medicală. Pe parcursul a 27 de luni de urmărire, implantarea ICD a fost asociată cu o reducere de 54% a riscului relativ al mortalității generale, mortalității cardiace și deceselor aritmice în comparație cu terapia medicală. Analizele post-hoc ale studiului MADIT au sugerat că acest beneficiu de supraviețuire este în primul rând într-un grup selectat cu un profil de risc mai mare, cum ar fi funcția VS sever deprimată (FEVS < 26%), întârzierea conducerii intraventriculare și insuficiența cardiacă clinică care necesită terapie. ⁸⁸⁻⁸⁹

Studiul a fost limitat de dimensiunea mică și incidența scăzută a evenimentelor de rezultat primar, precum și de o potențială distorsiune de trimitere cu selecția pacienților care ar putea să nu răspundă la antiaritmice, având în vedere că nesupresibilitatea în laboratorul de electrofiziologie cu procainamidă a fost un criteriu de înscriere. Mai mult, studiul a concluzionat că nu există dovezi care să sugereze că amiodarona, p-blocantele sau orice altă terapie antiaritmice au avut o influență semnificativă asupra rezultatelor observate, dar mai mulți pacienți din brațul cu defibrilator luau p-blocante atât pe termen scurt, cât și pe termen lung și, ca atare, posibilitatea de confuzie reziduală nu putea fi ignorată și nu putea fi ignorată. Cu toate acestea, acesta rămâne un studiu de referință care a pus bazele unor studii mai mari, cu o metodologie robustă și o stratificare mai simplă a riscului.

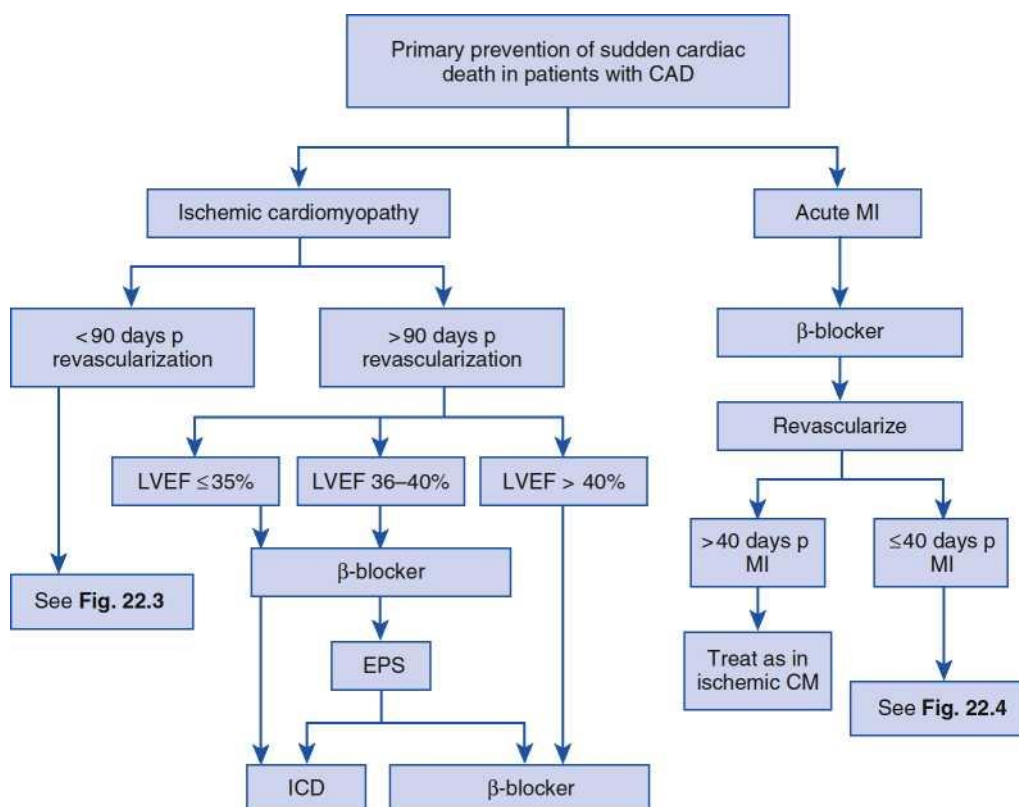


FIG. 22.6 Implantable cardioverter defibrillators for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. CAD, Coronary artery disease; CM, cardiomyopathy; EPS, electrophysiology studies; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; P, post. (Modified from Olshansky B, Chung MK, Pogwizd S, Goldschlager N. Arrhythmia Essentials. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

Procesul MADIT-II

MADIT-II⁹⁰ a fost conceput pentru a evalua efectul ICD-urilor la pacienții cu funcție redusă a VS și un IM anterior. Studiul a randomizat 1232 de pacienți cu un IM anterior, care a avut loc cu mai mult de 30 de zile înainte de înscriere (> 90 de zile dacă a fost efectuată o intervenție chirurgicală de bypass coronarian) și o FEVS de 30% sau mai puțin pentru a primi un ICD sau terapie medicală convențională. Spre deosebire de primul studiu MADIT, testarea electrofiziologică invazivă pentru stratificarea riscului nu a fost necesară în MADIT-II, iar documentarea TV nesuștinută nu a fost un criteriu de includere. Obiectivul principal al studiului a fost mortalitatea de toate cauzele. Studiul a fost oprit devreme din cauza beneficiului de supraviețuire în brațul ICD, observat după o urmărire medie de 20 de luni. Ratele de mortalitate pentru toate cauzele au fost de 19,8% în grupul de terapie medicală și de 14,2% în grupul ICD, cu o reducere a riscului relativ de 31%, ceea ce a fost semnificativ statistic. În analizele de subgrup, pare să existe un beneficiu din terapia ICD indiferent de vârstă, sex, FEVS, clasa NYHA și intervalul QRS. Beneficiul de supraviețuire cu implantarea ICD a fost în primul rând din reducerea ratelor SCD (3,8% față de 10,0%).

De remarcat în grupul ICD, mai mulți pacienți au necesitat spitalizare pentru insuficiență cardiacă clinică, care ar fi putut fi legată de supraviețuirea îmbunătățită și progresia naturală a disfuncției miocardice sau impactul ritmului neplanificat al ventriculului drept cu disincronie ulterioară.

Plasture CABG: Test de plasture de grefă de bypass arterial coronarian

⁹¹ CABG a avut ca scop evaluarea efectului asupra supraviețuirii implanturilor de defibrilator profilactic în momentul intervenției chirurgicale de bypass coronarian (CABG) la pacienții cu boală coronariană, disfuncție VS și anomalii ale electrocardiogramei cu media semnalului. Studiul a randomizat 900 de pacienți care au fost trimiși pentru o intervenție chirurgicală de bypass electiv și au avut FEVS de mai puțin de 36% și electrocardiograme anormale cu media

semnalului pentru a primi un ICD epicardic sau niciun ICD în momentul intervenției chirurgicale. Pe parcursul unei urmăririi medii de 32 de luni, studiul nu a găsit niciun beneficiu în brațul ICD în ceea ce privește mortalitatea generală și cardiovasculară. Este posibil ca acest lucru să fi fost legat de un beneficiu de supraviețuire pe care chirurgia bypass-ului îl oferă, indiferent de implantarea ICD, îmbunătățiri ale funcției VS după bypass coronarian sau efecte adverse din adăugarea unui sistem ICD epicardic. În practica clinică actuală, ICD-urile nu sunt recomandate în primele 90 de zile după revascularizare, iar ICD-urile transvenoase sau subcutanate au înlocuit nevoia sistemelor epicardice.

MUSTT: Trial multicentric pentru tahicardie nesuștinută

TREBUIE⁹² menită să evalueze utilitatea testării electrofiziologice pentru a ghida în continuare terapia la anumiți pacienți cu risc crescut de MSC. Studiul nu a fost în primul rând un studiu cu defibrilator, dar a oferit informații semnificative despre gestionarea anumitor pacienți cu risc ridicat. MUSTT a înrolat pacienți cu un IM anterior (care a avut loc cu mai mult de 4 zile înainte de înscriere), TV asimptomatică nesuștinută la cel puțin 4 zile post-IM sau postrevascularizare, dar în decurs de 6 luni de la înscriere, LVEF de 40% sau mai puțin și TV susținută inductibilă la teste electrofiziologice invazive. Pacienții care au îndeplinit criteriile de înscriere au fost randomizați pentru a primi fie terapie antiaritmică, inclusiv medicamente și defibrilatoare implantabile, așa cum este indicat de rezultatele testelor electrofiziologice, fie nicio terapie antiaritmică. În acest studiu, ACE-I și p-blocante au fost administrate dacă pacienții le-ar putea tolera. Obiectivul principal a fost stopul cardiac sau decesul din cauza aritmiei. După o urmărire mediană de 39 de luni,

terapia ghidată de teste electrofiziologice a fost asociată cu o reducere de 27% a riscului relativ al obiectivului primar comparativ cu terapia standard. Riscul relativ de stop cardiac sau deces din cauza aritmiei a fost cu 76% mai mic în rândul primitorilor de ICD decât în rândul acei pacienți externati fără ICD, iar acest lucru a reprezentat o mare măsură a constatărilor generale ale studiului. Studiul a concluzionat că terapia antiaritmică ghidată electrofiziologic cu ICD, dar nu cu medicamente antiaritmice, reduce riscul de moarte subită la pacienții cu risc crescut cu boală coronariană.

Pentru a evalua în continuare valoarea prognostică a aritmiei inductibile, o analiză ulterioară a MUSTT⁹³ au arătat că atât fracția de ejeție scăzută, cât și tahiaritmiile inductibile au identificat pacienții cu boală coronariană cu risc crescut de mortalitate. Analiza a sugerat că FEVS nu face discriminări între modurile de deces, în timp ce tahiaritmia inductibilă identifică pacienții la care moartea este mai probabil să fie aritmică, în special printre cei cu FEVS între 30% și 40%.

SCD-HeFT: Moarte subită cardiacă în insuficiență cardiacă

SCD-HeFT⁹⁴ a evaluat impactul amiodaronei față de -implanturile de fibrilator la pacienții cu insuficiență cardiacă. Obiectivul principal al SCD-HeFT a fost mortalitatea de toate cauzele. Studiul a repartizat în mod random 2521 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III NYHA cu o durată de cel puțin 3 luni după tratamentul cu ACE-I și terapie p- blocante (după cum este tolerat) și FEVS de 35% sau mai puțin la terapie medicală convențională plus placebo, terapie convențională plus amiodarona sau terapie convențională plus un program de șoc unic și conservator ICD. Studiul a inclus pacienți cu cardiomiopatie ischemică sau neischemică. Pacienții cu boală coronariană și cardiomiopatie ischemică au reprezentat 52% din toți pacienții înscriși. Pe o perioadă medie de urmărire de 45,5 luni, ratele de deces au fost de 29%, 28% și 22% în grupurile placebo, amiodaronă și, respectiv, ICD, ceea ce s-a tradus în -riscuri de mortalitate similare între amiodaronă și placebo, dar un beneficiu de supraviețuire cu ICD comparativ cu placebo cu o reducere relativă a riscului de 23%. Rezultatele nu au variat în funcție de faptul dacă pacienții au avut cardiomiopatie ischemică sau non-ischemică, cu o reducere a riscului relativ de 21% observată în grupul cu cardiomiopatie ischemică. Beneficiul de supraviețuire cu implantul ICD în acest studiu a fost observat în principal la pacienții de clasa II NYHA, dar nu de clasa III, în analizele de subgrup.

DINAMIT: Trial de defibrilator în infarct miocardic acut

Studiile MADIT au înrolat pacienți la cel puțin 3 săptămâni sau la 1 lună după IM. DINAMIT⁹⁵ menită să evalueze beneficiul implantării precoce a ICD post MI. Studiul a înrolat 674 de pacienți cu IM recent (6 până la 40 de zile), FEVS sub 35% și tulburări ale funcției autonome ale cardiacei manifestate prin -variabilitate deprimată a frecvenței cardiace sau o frecvență cardiacă medie de 24 de ore (> 80 bătăi/minut) la monitorizare Holter. care au suferit CABG sau intervenție coronariană percutanată cu trei vase post-IM. Pacienții înscriși au fost randomizați pentru a primi un ICD cu terapie medicală convențională sau numai terapie medicală. Obiectivul principal al studiului a fost mortalitatea de orice cauză, iar un obiectiv secundar predefinit a fost apariția morții aritmice. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 30 de luni, studiul nu a găsit nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea generală între grupurile de tratament. Implantarea ICD a fost asociată cu o reducere a decesului aritmice, dar acest beneficiu de supraviețuire a fost compensat de o creștere a decesului din cauze nearitmice la primitorii ICD.

IRIS: Stratificarea imediată a riscurilor îmbunătățește procesul de supraviețuire

IRIS a fost al doilea proces⁴² pentru a evalua rolul implanturilor de defibrilator la pacienții cu risc ridicat la scurt timp după IM. În IRIS, 898 de pacienți au fost înrolați la 5 până la 31 de zile după IM dacă au avut cel puțin unul dintre cele două criterii: (1) FEVS mai mică sau egală cu 40% și o frecvență cardiacă în repaus mai mare sau egală cu 90 de bătăi pe minut la prima electrocardiogramă disponibilă sau (2) TV nesuținută la o frecvență de 150 de minute pe Holter. Pacienții eligibili au fost repartizați aleatoriu pentru tratament cu un ICD sau numai pentru terapie medicală. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 37 de luni, ratele globale de mortalitate au fost similare la ICD și la brațele de terapie medicală. Similar cu constatările DINAMIT, au existat mai puține SCD în grupul ICD decât în grupul de control, cu o reducere relativă a riscului de 69%, dar ratele non-SCD au fost mai mari în brațul ICD.

Lipsa de beneficii în DINAMIT și IRIS

Lipsa de beneficii în studiile ICD timpurii post-IM în scopul prevenirii primare a MSC în comparație cu studiile post-IM tardive ar putea fi atribuită unui număr de motive, inclusiv: (1) posibilă restabilire a funcției VS, care ar putea dilua beneficiul ICD, (2) posibilitatea deceselor din ischemie recurentă sau complicații mecanice,⁹⁶ ambele nu sunt prevenite prin implanturi ICD, (3) înrolarea pacienților cu profiluri autonome anormale, reflectată de variabilitatea redusă a frecvenței cardiace în DINAMIT și frecvența cardiacă în repaus de 90 de bătăi pe minut sau mai mare în IRIS, ar putea fi selectați pacienți cu risc de deces nearitmice și posibil (4) risc suplimentar de la implanturile ICD în perioada de timpurie post-MI. De natură ipotetică, constatările DINAMIT și IRIS sunt motivul principal pentru care, în ghidurile actuale de practică clinică, implanturile ICD nu sunt recomandate în mod obișnuit în scopuri de prevenție primară până la cel puțin 40 de zile după un IM.

Evitarea șocurilor în terapia cu defibrilator cardioverter implantabil

A existat îngrijorarea că terapiile de șoc ICD neadecvate ar putea afecta supraviețuirea. Într-o analiză post-hoc a studiului privind moartea subită cardiacă în insuficiență cardiacă (SCDHeFT), -șocurile adecvate și neadecvate au fost asociate cu o supraviețuire mai proastă în rândul subiecților randomizați la terapia ICD pentru prevenirea primară a MSC.⁹⁷ Mai multe studii au arătat că șocurile pot fi reduse cu o programare adecvată,⁹⁸ și un studiu randomizat de referință, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT), a arătat că o astfel de programare poate fi asociată cu o supraviețuire îmbunătățită.⁹⁹ Recomandările pentru programarea detectării tahicardiei ICD și a terapiilor sunt incluse într-o declarație de consens din 2015 a experților.⁹⁸

Adăugarea derivației ventriculare stângi la defibrilatoare

Adăugarea unei derivații VS la defibrilatoare în scopul terapiei de resincronizare cardiacă poate fi benefică la pacienții selecționați cu boală cardiacă ischemică cu FEVS de 35% sau mai puțin, insuficiență cardiacă și o durată QRS de 120 milisecunde sau mai mare.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Beneficiul pare să fie cel mai mare la pacienții cu bloc de ramură stângă cu o lățime QRS mai mare de 150 milisecunde.^{102, 103} S-a demonstrat că terapia de resincronizare cardiacă îmbunătățește supraviețuirea^{100, 101, 104-106} prin reducerea în primul rând a mortalității printr-o reducere a

progresiei sau agravării insuficienței cardiace și, într-o măsură mai mică, prin reducerea SCD. Date limitate, totuși, sugerează că o reducere a sarcinii aritmiei ventriculare ar putea rezulta din remodelarea ventriculară inversă la cei care au răspuns la terapia de resincronizare cardiacă (CRT).¹⁰⁷

Complicațiile defibrilatoarelor implantabile

Complicațiile legate de implanturile de defibrilatoare au scăzut de-a lungul anilor, în special odată cu trecerea de la implanturile de dispozitiv abdominal cu derivații epicardice plasate prin toracotomie la implanturile prepectorale folosind venele axilare, cefalice sau subclaviei. Ratele generale de complicații cu procedurile de implantare a dispozitivului sunt în intervalul de la 3% la 6% și jumătate dintre acestea sunt considerate a fi majore.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Aceste complicații includ sângerare la locul implantului, buzunarul dispozitivului sau infecții sistemice, pneumotorax, - perforație cardiac sau dislocarea plumbului. Moartea legată de procedură este rară și se estimează că apare în 2 până la 4 implanturi din 1000.

Complicațiile legate de plumb includ infecții endovasculare, dislocare, fractură sau defecte de izolație. Ocluzia venei de acces poate apărea în timp, ceea ce poate împiedica implantarea de derivații suplimentare pe aceeași cale, cu excepția cazului în care se efectuează extracția de plumb. Fibroza la vârful derivației a fost descrisă și poate interfera negativ cu pragurile de stimulare sau de defibrilare. Estimările complicațiilor legate de plumb din studiul AVID au fost de aproximativ 10%.¹¹¹

Defectarea derivației poate duce la incapacitatea de a detecta sau de a stimula, șocuri inadecvate, inhibare necorespunzătoare a stimulării sau eșecul defibrilației. S-a raportat decesul din cauza lipsei de plumb, dar este foarte rar.¹¹² În general, se estimează că eșecurile plumbului apar în 5% până la 40% din cazuri la 10 ani de urmărire,¹¹³⁻¹¹⁵ și acestea au fost în mod obișnuit legate de diametrul plumbului sau de design.

Regurgitarea tricuspidiană rămâne o complicație rară dezbătută a derivațiilor și ar putea fi legată de trecerea derivației în sine prin valvă sau de asincronia legată de stimulare.

Complicațiile generatorului de impulsuri sunt mai puțin frecvente, apar în mai puțin de 2% dintre implanturi și includ eroziunea pielii, infecția, migrarea sau epuizarea prematură a bateriei.¹¹¹ Problemele hardware sau software ale generatorului de impulsuri sunt foarte rare. Au fost observate dureri la locul implantului, scăderea motilității umărului sau tendinită, dar foarte rar necesită reintervenția dispozitivului. O altă complicație rară este sindromul Twiddler, în care rotirea dispozitivului în buzunar duce la dislocarea sau defectiunea plumbului.¹¹⁶

Defibrilatoare subcutanate

Au fost introduse defibrilatoare total subcutanate (S-ICD) pentru a evita problemele inerente legate de derivații transvenoase, inclusiv riscurile la momentul implantării, riscurile de infecții endovasculare și defectiunile derivației, precum și dependența totală a defibrilatoarelor de integritatea și funcționarea derivației. Sistemul S-ICD constă dintr-un generator de impulsuri care este implantat într-o poziție axilară mijlocie stângă și conectat la o derivație total subcutanată, care are un electrod bobină de șoc care este de obicei poziționat în poziție parasternală stângă. Dispozitivul actual poate furniza până la 80 de jouli, iar defibrilarea cu succes la 65 de jouli este de obicei necesară pentru a oferi o marjă de siguranță adecvată. Screeningul preimplantar este necesar pentru a asigura capacitatea dispozitivului de a detecta în mod corespunzător activarea ventriculară și pentru a evita șocurile necorespunzătoare. Cu un screening adecvat, s-a descoperit că acest dispozitiv detectează cu succes aritmiile ventriculare în timpul testării pragului de

defibrilare în 98% până la 100% din cazuri și că defibrilează complet cu succes în 95% până la 100% din cazuri.¹¹⁷⁻¹²⁶

Acest dispozitiv a fost aprobat pentru utilizare în Statele Unite în septembrie 2012. Este cel mai potrivit pentru pacienții cu risc de infecții endovasculare și pacienții tineri care necesită în mod inerent mai multe revizui sau actualizări ale sistemului de-a lungul vieții.

Avertismentul cu utilizarea S-ICD este incapacitatea de a stimula stimularea. Prin urmare, S-ICD nu este preferat la pacienții care au sau care pot dezvolta indicații pentru stimulare, precum și la cei care au nevoie de stimulare antitahicardică. În mod similar, pacienții cu indicații pentru CRT ar beneficia de un sistem transvenos mai degrabă decât subcutanat.

Defibrilatoare cardio-overter portabile

Defibrilatoarele cardioverter portabile (WCD) pot fi utile la pacienții care prezintă un risc crescut de MSC, dar la care implantarea unui defibrilator implantabil este amânată, cum ar fi în perioada precoce post-IM sau postrevascularizare sau la pacienții cu infecție activă. La astfel de pacienți, WCD servește ca o alternativă temporară la ICD în scopul prevenirii MSC și a demonstrat o eficacitate similară în terminarea VT sau VF.¹²⁷⁻¹³²

Avertismentul cu defibrilatoarele portabile este lipsa capacităților de stimulare și, ca atare, acestea nu pot asigura - stimularea cardiacă antitahică sau trata bradiaritiile. Cu toate acestea, ele ar putea fi utilizate ca o punte pentru implantarea unui defibrilator permanent sau o punte către o decizie în cazurile în care este de așteptat să se îmbunătățească funcția VS. Un studiu randomizat de utilizare precoce a WCD după IM la pacienții cu FEVS de 35% sau mai puțin este în desfășurare (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446965>).

Terapia medicală adjuvantă în prevenirea primară a morții subite cardiace

Terapia medicală optimă pentru a viza comorbiditățile subiacente este recomandată la toți pacienții care îndeplinesc criteriile pentru implantarea ICD, în mod ideal înainte ca implantul să aibă loc.

p -Blocante

Utilizarea p -blocantelor la pacienții cu IM acut reduce atât mortalitatea de orice cauză, cât și riscul de MSC.^{133, 134} În mod similar, o parte substanțială a beneficiului terapiei p -blocante la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și insuficiență cardiacă este legată de o reducere a ratelor SCD.^{56, 135} Acest beneficiu este observat și la pacienții care au primit implanturi ICD. La primitorii ICD în MADIT-II, terapia p -blocante a fost asociată cu reducerea mortalității de orice cauză și a riscului de aritmie ventriculară cu o reducere a riscului relativ de 52%.¹³⁶

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei

Există date contradictorii cu privire la beneficiul acestor agenți în scopul prevenirii morții aritmice. Cu toate acestea, o meta-analiză care a inclus 15.104 pacienți din 15 studii de IM acut a arătat un beneficiu modest pentru reducerea MSC.¹³⁷ Blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) sunt în general utilizați ca terapie alternativă la pacienții care nu pot tolera ACE-I, dar datele disponibile sugerează că aceștia ar putea să nu ofere același beneficiu în ceea ce privește reducerea SCD.¹³⁸

Antagoniști de aldosteron

Eplerenona a fost studiată la pacienții post-IM cu disfuncție VS, insuficiență cardiacă și/sau diabet zaharat și s-a demonstrat că

reduce mortalitatea de orice cauză și ratele MSC cu o reducere a riscului relativ de 21%. ¹³⁹ Antagoniști de aldosteron

CASETA 22.1 Recomandări curente de ghidare pentru implanturile de defibrilatoare la pacienții cu boală coronariană

Clasa I: este indicată implantarea ICD

- la pacienții care supraviețuiesc stopului cardiac din cauza FV sau TV susținută instabilă hemodinamic după evaluare pentru a defini cauza evenimentului și pentru a exclude orice cauze complet reversibile,
- la pacienții cu TV susținută spontană, indiferent dacă este - hemodinamic stabil sau instabil,
- la pacienții cu sincopă de origine nedeterminată cu TV susținută sau FV indusă la studiul electrofiziologic, semnificativ din punct de vedere clinic, semnificativ hemodinamic,
- la pacienții cu FEVS < 35% din cauza infarctului miocardic anterior care se află la cel puțin 40 de zile după infarct miocardic și sunt în clasa funcțională II sau III NYHA,
- la pacienții cu disfuncție a VS din cauza IM anterioară care se află la cel puțin 40 de zile după IM, au o FEVS < 30% și sunt în clasa funcțională I NYHA,
- la pacienții cu TV nesusținută din cauza IM anterioară, FEVS < 40% și FV inductibilă sau TV susținută la studiul electrofiziologic.

Clasa IIa: implantarea ICD este rezonabilă

- pentru pacienții cu TV susținută și funcție ventriculară normală sau aproape normală,
- pentru pacienții nespitalizați care așteaptă transplant pentru cardiomiopatie avansată.

Clasa III: implantarea ICD nu este indicată

- pentru pacienții care nu au o așteptare rezonabilă de supraviețuire cu o stare funcțională acceptabilă timp de cel puțin 1 an, chiar dacă îndeplinesc criteriile de implantare a ICD,
- pentru pacienții cu TV sau FV neîncetate,
- la pacienții cu boli psihice semnificative care pot fi agravate de implantarea dispozitivului sau care pot împiedica urmărirea sistematică;
- pentru pacienții de clasa IV NYHA cu insuficiență cardiacă congestivă refractară la medicamente, care nu sunt candidați pentru transplant cardiac sau CRT-D,
- pentru sincopa de cauză nedeterminată la un pacient fără tahiaritmii ventriculare inductibile,
- pentru bolnavii cu tahiaritmii ventriculare datorate unei tulburări complet reversibile.

REZUMATUL RECOMANDĂRILOR PENTRU IMPLANTAREA DEFIBRILATORULUI CARDIOVERTER IMPLANTABILE PENTRU PREVENIREA MORTII CARDIACĂ SUBTE

Ghidurile actuale ale Colegiului American de Cardiologie (ACC)/Asociația Americană a Inimii (AHA)/Societatea Ritmului Inimii (HRS) pentru implantarea ICD la pacienții cu CHD sunt rezumate în [Caseta 22.1](#). Un document consens ¹⁴⁶ al experților HRS/ACC/AHA oferă îndrumări suplimentare în ceea ce privește implanturile de defibrilatoare pentru pacienții care nu au fost bine reprezentați în studiile clinice sau ghiduri (vezi [Figurile 22.3 și 22.4](#)).

CONCLUZII

CHD este asociată cu riscul de MSC. Terapiile medicale pentru abordarea bolilor coronariene și a afecțiunilor comorbid asociate sunt asociate cu un beneficiu de supraviețuire care ar putea fi parțial legat de o reducere a riscului de MSC ca un subset al modului de deces. Implantarea defibrilatorului este principala terapie pentru prevenirea primară a MSC la grupuri selectate de pacienți cu CHD, așa cum evidențiază mai multe studii clinice și, ulterior, în ghidurile de practică clinică. ¹⁴⁷

Referințe

- MacCurdy E: *Caietele lui Leonardo Da Vinci*, 1954. New York: Braziller.
- Lopshire JC, Zipes DP: Moarte subită cardiacă: o mai bună înțelegere a riscurilor, mecanismelor și tratamentului, *Circulation* 114:1134-1136, 2006.
- European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Zipes DP și colab.: Ghidurile ACC/AHA/ESC 2006 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force și al Societății Europene de Cardiologie Comitetului pentru Ghidul de Practică a Comitetului de Management al Pacienților pentru Dezvoltarea Ghidurilor Aritmii și prevenirea morții subite cardiace, *J Am Coll Cardiol* 48:e247-e346, 2006.
- Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, și colab.: Predicția și prevenirea morții subite cardiace: raport de la Institutul Național de Inimă, Plămâni și Sânge și Atelierul Societății de Ritm Inimă, *Circulation* 122:2335-2348, 2010.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 131: e29-e322, 2015.
- Kong MH, Fonarow GC, Peterson ED și colab.: Revizuirea sistematică a incidenței morții subite cardiace în Statele Unite, *J Am Coll Cardiol* 57:794-801, 2011.
- Gillum RF: Moarte subită coronariană în Statele Unite: 1980-1985, *Circulation* 79:756-765, 1989.
- Escobedo LG, Zack MM: Comparație între decesele coronariene subite și non-subite în Statele Unite, *Circulation* 93:2033-2036, 1996.
- Chugh SS, Jui J, Gunson K și colab.: Povara actuală a morții subite cardiace: supravegherea surselor multiple versus revizuirea retrospectivă bazată pe certificatul de deces într-o mare parte din SUA. comunitate, *J Am Coll Cardiol* 44:1268-1275, 2004.
- Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK: Schimbarea incidenței fibrilației ventriculare în afara spitalului, 1980-2000, *JAMA* 288:3008-3013, 2002.
- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA: Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998, *Circulation* 104:2158-2163, 2001.
- Myerburg RJ: Moarte subită cardiacă: explorarea limitelor cunoștințelor noastre, *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:369-381, 2001.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al.: Explicarea scăderii deceselor din SUA din cauza bolii coronariene, 1980-2000, *N Engl J Med* 356:2388-2398, 2007.
- Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, și colab.: Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994, *N Engl J Med* 339:861-867, 1998.
- Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Tendințe temporale în mortalitatea bolii coronariene și moartea subită cardiacă din 1950 până în 1999: Studiul Framingham Heart, *Circulation* 110:522-527, 2004.
- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ: Moarte subită datorată aritmiilor cardiace, *N Engl J Med* 345:1473-1482, 2001.
- Becker LB, Han BH, Meyer PM și colab.: Diferențele rasiale în incidența stopului cardiac și supraviețuirea ulterioară. Proiectul CPR Chicago, *N Engl J Med* 329:600-606, 1993.
- Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, Gent M: Investigatorii ATMA. Diminuarea riscului proporțional de moarte subită odată cu înaintarea în vârstă: implicații pentru prevenirea morții subite, *Am Heart J* 147:837-840, 2004.
- Kannel WB, Schatzkin A: Moarte subită: lecții din subșeturi în studiile populației, *J Am Coll Cardiol* 5:141B-149B, 1985.
- Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB: Risc pe termen lung și scurt de moarte coronariană subită, *Circulation* 85:11-18, 1992.
- Cowie MR, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP: Stop cardiac în afara spitalului: diferențe rasiale în rezultat în Seattle, *Am J Public Health* 83:955-959, 1993.
- Gillum RF: Moarte subită cardiacă la hispanici americani și afro-americani, *Am J Public Health* 87:1461-1466, 1997.
- Myerburg RJ, Junttila MJ: Moarte subită cardiacă cauzată de boala coronariană, *Circulation* 125:1043-1052, 2012.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2), *N Engl J Med* 326:310-318, 1992.
- Furukawa T, Moroe K, Mayrovitz HN și colab.: Efecte aritmogene ale reducerilor gradate ale fluxului sanguin coronarian suprapuse la infarctul miocardic anterior la câini, *Circulation* 84:368-377, 1991.

Medicamente antiaritmice

Studiile clinice nu susțin utilizarea de rutină a antiaritmicelelor în scopul prevenirii primare a SCD ^{46, 143-145} din cauza ineficacității și a potențialelor efecte proaritmice.

26. Mehta D, Curwin J, Gomes JA, Fuster V: Moarte subită în boala coronariană: ischemie acută versus substrat miocardic, *Circulation* 96:3215-3223, 1997.
27. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA și colab.: Caracterizarea zonei peri-infarct prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă îmbunătățită prin contrast este un predictor puternic al mortalității post-infarct miocardic, *Circulation* 114:32-39, 2006.

28. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A și colabor.: Heterogenitatea țesutului infarctului prin rezonanță magnetică identifică o susceptibilitate îmbunătățită la aritmia cardiacă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, *Circulation* 115:2006-2014, 2007.
29. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y și colabor.: Imagistica cardiacă cu iod-123 metaiodobenzilguanidină prezice moartea subită cardiacă independent de fracția de ejeție a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică a ventriculului stâng: rezultate dintr-un studiu comparativ cu electrocardiograma medie a semnalului, variabilitatea frecvenței cardiace, *J. Coll QT Card* 53:426-435, 2009.
30. Adelson L, Hoffman W: Moarte subită din cauza bolii coronariene legată de un mecanism letal care apare independent de ocluzia vasculară sau lezarea miocardică, *JAMA* 176:129-135, 1961.
31. Farb A, Tang AL, Burke AP și colabor.: Moarte coronariană subită. Frecvența leziunilor coronariene active, leziunile coronariene inactivă și infarctul miocardic, *Circulation* 92:1701-1709, 1995.
32. Greene HL: Moarte subită cardiacă aritmică - mecanism, resuscitare și clasificare: perspectiva Seattle, *Am J Cardiol* 65:4B-12B, 1990.
33. Deo R, Albert CM: Epidemiologia și genetica morții subite cardiace, *Circulation* 125:620-637, 2012.
34. Goldberg RJ, Yarzebski J, Spencer FA, și colabor.: Tendințe de treizeci de ani (1975-2005) în magnitudinea, caracteristicile pacientului și rezultatele spitalicești ale pacienților cu infarct miocardic acut complicat de fibrilație ventriculară, *Am J Cardiol* 102:1595-1601, 2001.
35. Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, și colabor.: Aritmii ventriculare care amenință viața datorate - cauzelor tranzitorii sau corectabile: risc ridicat de deces în urmărire, *J Am Coll Cardiol* 38:1718-1724, 2001.
36. Askari AT, Shishhebor MH, Kaminski MA și colabor.: Asocierea dintre aritmiile ventriculare precoce, antagonismul sistemului renină-angiotensină-aldosteron și mortalitatea la pacienții cu infarct miocardic cu denivelarea segmentului ST: perspective din utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor coronare : 238428 *V Am* . 2009.
37. Furukawa T, Bassett AL, Furukawa N, Kimura S, Myerburg RJ: Mecanismul ionic al - postdepolarizărilor timpurii induse de fuziunea reper în hipertrofia ventriculară stângă felină, *J Clin Invest* 91:1521-1531, 1993.
38. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM și colabor.: Aritmii ventriculare care pun viața în pericol la pacienții cu ischemie miocardică silențioasă datorată spasmului arterei coronare, *N Engl J Med* 326:1451-1455, 1992.
39. Melgarejo-Moreno A, Gálcerá-Tomás J, García-Alberola A și colabor.: Incidența, caracteristicile clinice și semnificația prognostică a blocului de ram drept în infarctul miocardic acut: un studiu în era trombolitică, *Circulation* 96:1139-1144, 1997.
40. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, și colabor.: Moarte subită la pacienții cu infarct miocardic și disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă sau ambele, *N Engl J Med* 352:2581-2588, 2005.
41. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H și colabor.: Patogeneza morții subite neașteptate într-un studiu clinic al pacienților cu infarct miocardic și disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă sau ambele, *Circulation* 122:597-602, 2010.
42. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K și colabor.: Implantarea defibrilatorului timpuriu după infarctul miocardic, *N Engl J Med* 361:1427-1436, 2009.
43. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, și colabor.: Utilizarea profilactică a unui dispozitiv cardioverter-defibrilator implantabil după infarct miocardic acut, *N Engl J Med* 351:2481-2488, 2004.
44. Piccini JP, Al-Khatib SM, Hellkamp AS și colabor.: Beneficiile de mortalitate ale terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil nu sunt limitate la pacienții cu infarct miocardic la distanță: o analiză din Procesul de moarte subită cardiacă în insuficiență cardiacă (SCD-HeFT), *Heart Rhythm* 8:393-410, 2001.
45. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, și colabor.: Protecția timpurie împotriva morții subite prin acizi grași n-3 polinesaturati după infarctul miocardic: analiza în timp a rezultatelor Grupului Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione, *Int J Cardiol* 105:202039
46. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE și colabor.: Dofetilid la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție ventriculară stângă. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group, *N Engl J Med* 341:857-865, 1999.
47. Berger CJ, Murabito JM, Evans JC, Anderson KM, Levy D: Prognostic after first myocardial infarction. Comparatie între infarctul miocardic cu undă Q și non-undă Q în studiul Framingham Heart Study, *JAMA* 268:1545-1551, 1992.
48. Adabag AS, Thorneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL: Moarte subită după infarctul miocardic, *JAMA* 300:2022-2029, 2008.
49. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, și colabor.: Studiu prospectiv al morții subite cardiace printre femeile din Statele Unite, *Circulation* 107:2096-2101, 2003.
50. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J: Sudden coronary death in women, *Am Heart J* 136:205-212, 1998.
51. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, și colabor.: Predicția morții subite cardiace după infarctul miocardului în era de boala beta, *J Am Coll Cardiol* 42:652-658, 2003.
52. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, și colabor.: Frecvența morții subite cardiace printre supraviețuitorii infarctului miocardic acut cu terapie medicală și de revascularizare optimizată, *Am J Cardiol* 97:480-484, 2006.
53. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA: Prevenirea morții subite la pacienții cu disfuncție ventriculară avansată, *Circulation* 88:2953-2961, 1993.
54. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH și colabor.: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society declarație științifică privind tehnicile neinvazive de stratificare a riscului pentru identificarea pacienților cu risc de moarte subită cardiacă. O declarație științifică a Consiliului Asociației Americane a Inimii pentru Cardiologie Clinică Comitetul pentru Electrocardiografie și Aritmii și Consiliul pentru Epidemiologie și Prevenire, *J Am Coll Cardiol* 52:1179-1199, 2008.
55. Narang R, Cleland JG, Erhardt L și colabor.: Mod de moarte în insuficiență cardiacă cronică. O cerere și o propunere pentru o clasificare mai precisă, *Eur Heart J* 17:1390-1403, 1996.
56. Efectul metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 353:2001-2007, 1999.
57. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG: Efectul ramprilului asupra morbidității și modului de deces în rândul supraviețuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficiență cardiacă. Un raport de la AIRE Study Investigators, *Eur Heart J* 18:41-51, 1997.
58. Greenberg H, Case RB, Moss AJ și colabor.: Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II), *J Am Coll Cardiol* 43:1459-1465, 2004.
59. Viskin S, Halkin A, Olgin JE: Cauze tratabile ale morții subite: nu chiar „tratabile” sau nu sunt cu adevărat cauza? *J Am Coll Cardiol* 38:1725-1727, 2001.
60. O comparație a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienții resuscitați din aritmii ventriculare aproape fatale. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators, *N Engl J Med* 337:1576-1583, 1997.
61. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al.: Canadian implantable defibrillator study (CIDS): un studiu randomizat al defibrilatorului cardioverter implantabil împotriva amiodaroni, *Circulation* 101:1297-1302, 2000.
62. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, și colabor.: Studiu randomizat al defibrilatorului implantabil ca terapie de primă alegere versus strategie convențională în supraviețuitorii morții subite postinfarct, *Circulation* 91:2195-2203, 1995.
63. Siebels J, Kuck KH: Defibrilator cardioverter implantabil în comparație cu tratamentul medicamentos antiaritmice la supraviețuitorii stopului cardiac (Studiul de stop cardiac Hamburg), *Am J Cardiol* 127:1139-1144, 1994.
64. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R și colabor.: Meta-analiză a trialurilor de prevenire secundară a defibrilatorului cardioverter implantabil. Studii AVID, CASH și CIDS. Studii antiaritmice vs defibrilator implantabil. Studii asupra stopului cardiac Hamburg. Studii canadieni asupra defibrilatorului implantabil, *Eur Heart J* 21:2071-2078, 2000.
65. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R: Comparație randomizată a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienții resuscitați din stop cardiac: Studiul de stop cardiac Hamburg (CASH), *Circulation* 102:748-754, 2000.
66. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA: Defibrilatoare cardioverter implantabile în prevenirea primară și secundară: o revizuire sistematică a studiilor randomizate, controlate, *Ann Intern Med* 138:445-452, 2003.
67. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL și colabor.: Predicția mortalității în rândul pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă: derivarea și validarea unui model clinic, *JAMA* 290:2581-2587, 2003.
68. Cauzele decesului în studii antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID), *J Am Coll Cardiol* 34:1552-1559, 1999.
69. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE și colabor.: Eficacitatea relativă a defibrilatorului-defibrilator auto implantabil și a medicamentelor antiaritmice la pacienții cu diferite grade de disfuncție ventriculară stângă care au supraviețuit aritmiilor ventriculare maligne. Anchetatorii AVID. Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile, *J Am Coll Cardiol* 34:1090-1095, 1999.
70. Lee DS, Green LD, Liu PP și colabor.: Eficacitatea defibrilatoarelor implantabile pentru prevenirea evenimentelor de mic aritmie și a morții: o meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 41:1573-1582, 2003.
71. Chan PS, Hayward RA: Reducerea mortalității prin cardioverter-defibrilatoare implantabile la pacienții cu risc ridicat cu insuficiență cardiacă, boală cardiacă ischemică și aritmie ventriculară cu debut nou: un studiu de eficacitate, *J Am Coll Cardiol* 45:1474-1481, 2005.
72. Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, Bartosch PM, Benditt DG: Moarte subită la pacienții cu defibrilatoare cardioverter capabile de implantare: importanța disocierii electromecanice post-soc, *J Am Coll Cardiol* 39:1323-1328, 2002.
73. HaAH, Ham I, Nair GM și colabor.: Prevenirea șocului cu defibrilator-cardioverter implantabil nu reduce mortalitatea: o revizuire sistemică, *Heart Rhythm* 9:2068-2074, 2012.
74. Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE și colabor.: Utilizarea beta-blocantelor și supraviețuirea la pacienții cu fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară simptomatică: studiul Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID), *J Am Coll Cardiol* 34:325-3933, 34.
75. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM și colabor.: Medicamentele hipolipemice sunt și medicamente antiaritmice? O analiză a studiului Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID), *J Am Coll Cardiol* 42:81-87, 2003.
76. De Sutter J, Tavernier R, De Buyzere M, Jordaens L, De Backer G: Medicamente pentru scăderea lipidelor și recidive ale aritmiilor ventriculare care pun viața în pericol la pacienții cu risc ridicat, *J Am Coll Cardiol* 36:766-772, 2000.
77. Jenkins DJ, Josse AR, Beyene J și colabor.: Suplimentarea cu ulei de pește la pacienții cu defibrilatoare cardioverter implantabile: o meta-analiză, *CMAJ* 178:157-164, 2008.
78. Wissner E, Stevenson WG, Kuck KH: Ablația cu cateter a tahicardiilor ventriculare în cardiomiopatia ischemică și non-ischemică: unde suntem astăzi? O revizuire clinică, *Eur Heart J* 33:1440-1450, 2012.
79. Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D și colabor.: Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy: the VISTA Randomized Multicenter Trial, *J Am Coll Cardiol* 66:2872-2882, 2015.
80. Knecht S, Sacher F, Wright M și colabor.: Urmărirea pe termen lung a ablației cu fibrilație ventriculară idiopatică: un studiu multicentric, *J Am Coll Cardiol* 54:522-528, 2009.
81. Mallidi J, Nadkarni GN, Berger RD, Calkins H, Nazarian S: Meta-analiza ablației cateterului ca adjuvant la terapia medicală pentru tratamentul tahicardiilor ventriculare la pacienții cu boală cardiacă structurală, *Ritmual cardiac* 8:503-510, 2011.
82. Jeevanandam V, Bielefeld MR, Auteri JS, et al.: The implantable defibrillator: an electronic bridge to cardiac transplantation, *Circulation* 86:276-279, 1992.
83. Grimm M, Wieselthaler G, Avanesian R, și colabor.: Impactul cardioverter-defibrilator implantabil asupra mortalității printre pacienții pe lista de așteptare pentru transplant de inimă, *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:532-539, 1995.
84. Bolling SG, Deeb GM, Morady F, și colabor.: Automatic internal cardioverter defibrillator: a bridge to heart transplantation, *J Heart Lung Transplant* 10:562-566, 1991.
85. Saba S, Atiga WL, Barrington W, et al.: Pacienții selecți listați pentru transplant cardiac pot beneficia de implantarea defibrilatorului, indiferent de o indicație stabilă, *J Heart Lung Transplant* 22:411-418, 2003.
86. Lorga-Filho A, Geelen P, Vanderheyden M, și colabor.: Beneficiul precoce al terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil la pacienții care așteaptă transplant cardiac, *Pacing Clin Electrophysiol* 21:1747-1750, 1998.
87. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS și colabor.: Supraviețuirea îmbunătățită cu un defibrilator implantat la pacienții cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators, *N Engl J Med* 335:1933-1940, 1996.
88. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, și colabor.: Eficiența costurilor la defibrilatoarelor auto diac implantabile automate: rezultate de la MADIT. Test de implantare a defibrilatorului automat multicentric, *Circulation* 97:2129-2135, 1998.
89. Moss AJ, Fadd Y, Zareba W, și colabor.: Beneficiul de supraviețuire cu un defibrilator implantat în relație cu riscul de mortalitate în boala coronariană cronică, *Am J Cardiol* 88:516-520, 2001.
90. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, și colabor.: Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracțiune de ejeție redusă, *N Engl J Med* 346:877-883, 2002.
91. Bigger Jr JT: Utilizarea profilactică a defibrilatoarelor cardiace implantate la pacienții cu risc crescut de aritmii ventriculare după intervenția chirurgicală de bypass coronarian. Investigatorii ai studiului cu platură de bypass arterial coronarian (CABG), *N Engl J Med* 337:1569-1575, 1997.
92. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD și colabor.: Un studiu randomizat al prevenirii morții subite la pacienții cu boală coronariană. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators, *N Engl J Med* 341:1882-1890, 1999.
93. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE și colabor.: Relația dintre fracția de ejeție și tahicardia ventriculară inducibilă cu modul de deces la pacienții cu boală coronariană: o analiză a pacienților înscrși în studiul multicentric de tahicardie nesustenută, *Circulation* 106:2466-2472, 2002.
94. Bardy GH, Lee KL, Mark DB și colabor.: Amiodaronă or un implantabil cardioverter-defibrilator for congestive heart failure, *N Engl J Med* 352:225-237, 2005.
95. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, și colabor.: Utilizarea profilactică a unui dispozitiv cardioverter-defibrilator implantabil după infarct miocardic acut, *N Engl J Med* 351:2481-2488, 2004.
96. Om S, Cleland JG, Romo M, Kjekshus J, Dickstein K: Infarctul recurent cauzează cele mai multe decese în urma infarctului miocardic cu disfuncție ventriculară stângă, *Am J Med* 118:752-758, 2005.
97. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS și colabor.: Importanța prognostică a șocurilor defibrilatorului la pacienții cu insuficiență cardiacă, *N Engl J Med* 359:1009-1017, 2008.
98. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, et al.: 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE Declarație de consens al experților privind programarea și testarea optimă a defibrilatorului cardioverter implantabil, *Ritmual inimii*, 13:e50-86, 2016.
99. Moss AJ, Schugner C, Beck CA și colabor.: Reducerea terapiei inadecvate și a mortalității prin programarea ICD, *N Engl J Med* 367:2275-2283, 2012.
100. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, și colabor.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure, *N Engl J Med* 352:1539-1549, 2005.
101. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, și colabor.: Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată, *N Engl J Med* 350:2140-2150, 2004.
102. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U: Beneficiul terapiei de resincronizare cardiacă și durata QRS: o meta-analiză, *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:163-168, 2012.
103. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC: Impactul duratei QRS asupra reducerii evenimentelor clinice cu terapia de resincronizare cardiacă: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *Arch Intern Med* 171:1454-1462, 2011.
104. Linde C, Abraham WT, Gold MR și colabor.: Trial randomizat de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă ușor simptomatică și la pacienți asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă și simptome anterioare de insuficiență cardiacă, *J Am Coll Cardiol* 52:1834-1843, 2008.

105. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă, *N Engl J Med* 361:1329-1338, 2009.
106. Tang AS, Wells GA, Talajic M și colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, *N Engl J Med* 363:2385-2395, 2010.
107. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ și colab.: Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy), *J Am Coll Cardiol* 57:2416-2423, 2011.
108. Atwater BD, Daubert JP: Defibrilatoare cardioverter implantabile: riscurile însoțesc beneficiile pentru salvarea vieții, *Heart* 98:764-772, 2012.
109. Dodson JA, Lampert R, Wang Y, și colab.: Tendințe temporale în calitatea îngrijirii în rândul beneficiarilor de defibrilatoare-cardioverter implantabile: informații din Registrul național de date cardiovasculare, *circulație* 129:580-586, 2014.
110. Russo AM, Daugherty SL, Masoudi FA și colab.: Sexul și rezultatele după implantarea unui defibrilator cardioverter implantabil de prevenire primară: constatări din Registrul Național de Date Cardiovasculare (NCDR), *Am Heart J* 170:330-338, 2015.
111. KronJ, Herre J, Renfro EG, și colab.: Complicații legate de plumb și dispozitiv în studiul antiaritmice versus defibrilatoare implantabile, *Am Heart J* 141:92-98, 2001.
112. Hauser RG, Abdelhadi R, McGriff D, Retel LK: Decese cauzate de eșecul derivațiilor implantabile pentru cardioverter-defibrilator Riata și Riata ST, *Heart Rhythm* 9:1227-1235, 2012.
113. Eckstein J, Koller MT, Zabel M și colab.: Necessity for surgical revision of surgical revision of defibrillator leads implanted long-term: causes and management, *Circulation* 117:2727-2733, 2008.
114. van Rees JB, van Welsenes GH, Borleffs CJW și colab.: Actualizare privind performanța cablurilor de defibrilatoare-defibrilatoare auto implantabile cu diametru mic, *Pacing Clin Electrophysiol* 35:652-658, 2012.
115. Maisel WH, Kramer DB: Performanța derivației implantabile de cardioverter-defibrilator, *Circulation* 117:2721-2723, 2008.
116. Chaaara J, Sunthorn H: Twiddler syndrome, *J Cardiovasc Electrophysiol* 25:659, 2014.
117. Bardy GH, Smith WM, Hood MA și colab.: Un cardioverter-defibrilator implantabil în întregime subcutanat, *N Engl J Med* 363:36-44, 2010.
118. Jarman JWE, Lascelles K, Wong T și colab.: Experiența clinică a defibrilatoarelor cardioverter implantabile în întregime subcutanate la copii și adulți: motiv de precauție, *Eur Heart J* 33:1351-1359, 2012.
119. Jarman JWE, Todd DM: Experiența națională a Regatului Unit al tehnologiei de defibrilator-cardioverter cu implant complet subcutanat: lecții importante de învățat, *Europace* 15:1158-1165, 2013.
120. Kober J, Reinke F, Meyer C și colab.: Implantarea și urmărirea defibrilatoarelor cardioverter implantabile total subcutanate versus convenționale: un studiu caz-control multicentric, *Ritm cardiac* 10:29-36, 2013.
121. Olde Nordkamp LRA, Dabiri Abkenari L, Boersma LVA, et al.: Defibrilatorul cardioverter implantabil în întregime subcutanat: experiență clinică inițială într-o cohortă olandeză mare, *J Am Coll Cardiol* 60:1933-1939, 2012.
122. Lambiase PD, Barr C, Theuns DAMJ, și colab.: Experiență mondială cu un defibrilator implantabil total subcutanat: rezultate timpurii din Registrul S-ICD fără efort, *Eur Heart J* 35:1657-1665, 2014.
123. Weiss R, Knight BP, Gold MR și colab.: Siguranța și eficacitatea unui defibrilator cardioverter implantabil total subcutanat, *Circulation* 128:944-953, 2013.
124. Aydin A, Hartel F, Schluter M, și colab.: Eficacitatea șocului defibrilatorului cardioverter implantabil subcutanat pentru prevenirea morții subite cardiace: experiență multicentrică inițială, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:913-919, 2012.
125. Burke MC, Gold MR, Knight BP și colab.: Siguranța și eficacitatea defibrilatorului cu implant total subcutanat : rezultate de 2 ani dintr-o analiză combinată a studiului IDE și a Registrului EFFORTLESS, *J Am Coll Cardiol* 65:1605-1615, 2015.
126. Dabiri Abkenari L, Theuns DAMJ, Valk SDA și colab.: Experiență clinică cu un nou sistem de defibrilator implantabil subcutanat într-un singur centru, *Clin Res Cardiol* 100:737-744, 2011.
127. Feldman AM, Klein H, Tchou P, și colab.: Utilizarea unui defibrilator portabil în terminarea ritmilor tahicari la pacienții cu risc ridicat de moarte subită: rezultate ale WEARIT/BIROAD, *Pacing Clin Electrophysiol* 27:4-9, 2004.
128. Reek S, Geller JC, Meltendorf U, și colab.: Eficacitatea clinică a unui defibrilator portabil în episoadele de fibrilație ventriculară cu terminare acută folosind șocuri bifazice, *Pacing Clin Electrophysiol* 26:2016-2022, 2003.
129. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M și colab.: Experiență națională agregată cu defibrilatorul cardioverter portabil: rate de evenimente, conformitate și supraviețuire, *J Am Coll Cardiol* 56:194-203, 2010.
130. Klein HU, Meltendorf U, Reek S, și colab.: Bridging a temporary high risk of sudden arrhythmic death. Experiență cu defibrilatorul cardioverter portabil (WCD), *Pacing Clin Electrophysiol* 33:353-367, 2010.
131. Epstein AE, Abraham WT, Bianco NR și colab.: Utilizarea defibrilatorului cardioverter portabil la pacienții percepuți a fi cu risc crescut precoce post-infarkt miocardic, *J Am Coll Cardiol* 62:2000-2007, 2013.
132. Kutyla V, Moss AJ, Klein H și colab.: Utilizarea defibrilatorului cardioverter portabil la pacienții cardiaci cu risc ridicat: date din Registrul prospectiv al pacienților care utilizează defibrilatorul cardioverter portabil (Registrul WEARIT-II), *Circulation* 132:1613-1619, 2015.
133. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ: Blocarea beta după infarkt miocardic. Beta-blocantele au un rol cheie în reducerea morbidității și mortalității după infarkt, *BMJ* 320:581, 2000.
134. Friedman LM, Byington RP, Capone RJ, și colab.: Efectul propranololului la pacienții cu infarkt miocardic și aritmie ventriculară, *J Am Coll Cardiol* 7:1-8, 1986.
135. Packer M, Bristow MR, Cohn JN și colab.: Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. US Carvedilol Heart Failure Study Group, *N Engl J Med* 334:1349-1355, 1996.
136. Brodine WN, Tung RT, Lee JK și colab.: Efectele beta-blocantelor asupra terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil și supraviețuirea la pacienții cu cardiomiopatie ischemică (din Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II), *Am J Cardiol* 96:691-695, 2005.
137. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB și colab.: Efectul inhibării enzimice de conversie a angiotensinei asupra morții cardiace subite la pacienții după infarkt miocardic acut. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate, *J Am Coll Cardiol* 33:598-604, 1999.
138. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R și colab.: Efectul losartanului în comparație cu captopril asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică: studiu randomizat - Studiul de supraviețuire al insuficienței cardiace Losartan ELITE II, *Lancet* 355:1582-1587, 2000.
139. Pitt B, Remme W, Zannad F și colab.: Eplerenone, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarkt miocardic, *N Engl J Med* 348:1309-1321, 2003.
140. Ramirez FJ, Mansur A, Coelho O, și colab.: Efectul spironolactonei asupra aritmiilor ventriculare în insuficiența cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatate idiopatice sau ischemice, *Am J Cardiol* 85:1207-1211, 2000.
141. Chiu JH, Abdelhadi RH, Chung MK și colab.: Efectul terapiei cu statine asupra riscului de aritmie ventriculară la pacienții cu boală coronariană și un defibrilator cardioverter implantabil, *Am J Cardiol* 95:490-491, 2005.
142. Dickinson MG, Ip JH, Olshansky B, et al.: Utilizarea statinei a fost asociată cu o mortalitate redusă atât în cardiomiopatia ischemică, cât și neischemică și la pacienții cu defibrilatoare implantabile : date despre mortalitate și perspective mecanice din studiul Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT), *Am J* .
143. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ și colab.: Mortalitatea la pacienți după un infarkt miocardic recent: un studiu randomizat, controlat cu placebo, al azimilidei folosind variabilitatea ritmului cardiac pentru stratificarea riscului , *Circulation* 109:990-996, 2004.
144. Singer I, Al-Khalidi H, Niazi I, și colab.: Azimilida reduce tahiaritmiile ventriculare recurente la pacienții cu defibrilatoare cardioverter implantabile, *J Am Coll Cardiol* 43:39-43, 2004.
145. Pratt CM, Eaton T, Francis M, și colab.: Relația inversă între fracția de ejeție a ventriculului stâng de bază și rezultatul terapiei antiaritmice: un dezechilibru periculos în raportul risc beneficiu, *Am Heart J* 118:433-440, 1989.
146. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J și colab.: Declarație de consens de experți HRS/ACC/AHA privind utilizarea terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil la pacienții care nu sunt incluși sau nu sunt bine reprezentați în studiile clinice, *J Am Coll Cardiol* 64:1143-1177, 2014.
147. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA și colab.: Ghidurile ACC/AHA/HRS 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomalilor de ritm cardiac: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea ACC/AHA/NASPE Guideline of Cardiac/AHA/NASPE Guideline and Update for Cardiac2002 Antiarrhythmia Devices) dezvoltat în colaborare cu Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică și Societatea Chirurgilor Toracici, *J Am Coll Cardiol* 51:e1-e62, 2008.



INTRODUCERE, 337

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI, 337

Luare comună a deciziilor, 337

Revascularizare coronariană: comentarii generale, 338

Indicații pentru revascularizarea coronariană la pacienții cu

cardiopatie ischemică stabilă, 340

Comparații dintre PCI și CABG în

Pacienți cu coronarian multivasal

Boala arterială, 343

Diabet zaharat, 344

Cardiomiopatie ischemică, 345

Pacienți cu boală cronică de rinichi, 345

Pacienți cu o intervenție chirurgicală

anterioară, 345

Revascularizarea ocluziilor totale, 346

Evoluția tehnologiei PCI, 349

CONCLUZII, 351

REFERINȚE, 352

INTRODUCERE

Indicațiile revascularizării coronariene în rândul pacienților cu boală coronariană cronică evoluează pe măsură ce informațiile științifice se acumulează și tehnologia avansează. Beneficiile asociate cu revascularizarea coronariană promptă în reducerea decesului cardiovascular și a infarctului miocardic (IM) neletal la pacienții care prezintă sindrom coronarian acut (SCA) sunt larg acceptate.^{1, 2} Cu toate acestea, există puține dovezi clinice care să demonstreze o reducere a obiectivelor clinice dure la pacienții cu simptome stabile supuși revascularizării coronariene.

Datele clinice susțin în general, iar clinicienii au acceptat în mod tradițional că revascularizarea coronariană la pacienții cu boală cardiacă ischemică cronică stabilă (SIHD) este adecvată la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare viitoare sau cu simptome care limitează stilul de viață.³ Atât ghidurile clinice⁴ cât și criteriile de utilizare adecvate pentru revascularizarea coronariană⁵ oferă recomandări specifice pentru clinicienii care iau în considerare o strategie de revascularizare în rândul pacienților cu SIHD.

În ciuda unei scăderi de aproape 70% a mortalității asociate bolilor cardiace standardizate în funcție de vârstă în ultimii 40 de ani,⁶ boala vasculară coronară rămâne principala cauză de deces din 1900 în Statele Unite.⁷ S-a estimat că aproximativ jumătate din acest risc redus este direct atribuit tratamentului medical îmbunătățit și procedurilor de revascularizare coronariană.⁸ Majoritatea acestei reduceri a riscului este asociată cu o terapie medicală îmbunătățită, mai degrabă decât cu procedurile coronare de revascularizare. Această îmbunătățire a riscului cardiovascular estimat a fost atenuată în ultimii ani din cauza unei creșteri a obezității sociale și a unei creșteri concomitente a prevalenței diabetului zaharat.

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

Obiectivele majore atunci când se tratează pacienții cu boală coronariană cronică (CAD) sunt reducerea simptomelor, îmbunătățirea calității vieții (QoL) și reducerea riscului de deces și IM. Modificarea factorilor de risc și terapia medicală optimă sunt strategii fundamentale. În ciuda utilizării acestor terapii medicale bazate pe dovezi, pacienții au adesea simptome persistente și risc cardiovascular rezidual. Datele dintr-un -registru longitudinal multinațional mare de pacienți în ambulatoriu estimează că 1 din 3 pacienți prezintă simptome active și 1 din 4 prezintă dovezi obiective de ischemie,⁹ și ambele sunt asociate cu risc cardiovascular viitor.

Decizia de a recomanda revascularizarea coronariană la pacienții cu SIHD trebuie luată în considerare cu atenție. Discuția cu pacientul și familia ar trebui să includă o discuție transparentă despre toate opțiunile de tratament, beneficiile anticipate și riscurile potențialelor complicații. În general, o discuție despre o abordare inițială a terapiei medicale ar trebui să fie discutată cu pacientul. În mediul actual de asistență medicală, este larg acceptat faptul că pacienților cu angină cronică stabilă ar trebui să li se ofere inițial o terapie medicală bazată pe dovezi, care poate fi optimizată în timp. Aceasta ar include terapia farmacologică antianginoasă, intervenția în stilul de viață și terapii pentru a atenua riscul cardiovascular viitor. Atunci când pacienții sunt supuși cateterismului cardiac și anatomia este adecvată pentru intervenția coronariană percutanată (ICP), tendința din ultimul deceniu a fost de a continua cu PCI ad-hoc, mai degrabă decât amânarea acesteia. PCI ad hoc are loc aproximativ 86% din timp în Statele Unite.¹⁰ Pentru indicații electivă, amânarea PCI permite să se ia în considerare strategii alternative de tratament, în special în cazul CAD multivasale cu risc ridicat. În plus; anumite scenarii clinice sunt mai potrivite pentru PCI, în timp ce altele sunt mai potrivite pentru bypass coronarian (CABG). De exemplu, pacienții care nu sunt conforme din punct de vedere medical sau care au sângerare gastrointestinală recentă legată de boala ulcerului peptic ar putea să nu fie candidații optimi pentru terapia antiplachetă duală pe termen lung și ar fi candidații adecvați pentru a face CABG. Pe de altă parte, pacienții cu comorbidități clinice ridicate sau fragilitate ridicată și CAD cu trei vase, cuplate cu disfuncție ventriculară stângă (LV) afectată, ar fi de așteptat să aibă un beneficiu de supraviețuire cu CABG, dar ar putea fi un risc prea mare și mai adecvat trimiși pentru PCI multivasale. Acestea și diverse alte probleme pot fi adesea verificate mai bine cu o abordare a echipei inimii. Acest lucru necesită o întrerupere a procesului de îngrijire pentru a permite o discuție în echipă multidisciplinară și dorința practicienilor ocupați de a se întâlni și de a discuta cazuri clinice. Abordarea echipei cardiace, mai ales în cazurile complexe, este de preferat.

Luare a deciziilor în comun

Ghidurile actuale recomandă utilizarea unei echipe multidisciplinare cardiace pentru a facilita deciziile cu privire la coronariene

revascularizare, înlocuirea percutanată a valvei aortice și alte proceduri cardiace cu risc ridicat.¹¹ Acest proces de luare a deciziilor este cel mai bine împărțit într-o mare varietate de indivizi, inclusiv pacientul, familia pacientului, cardiologul intervențional, chirurgul cardiac, cardiologul general și medicul primar. S-a demonstrat că această paradigmă de îngrijire clinică nu este doar fezabilă, ci și atrăgătoare. Medicii care au cunoscut pacientul pe o perioadă prelungită de timp, adesea cardiologul generalist și/sau medicul primar, ar trebui să joace un rol important în recomandarea terapiei privind revascularizarea coronariană, fie că este vorba de CABG sau PCI. În mod ideal, discuția risc-beneficiu în timpul acestor întâlniri ale echipei de inimă ar fi asigurată atât de cardiolog intervențional, cât și de

chirurgul cardiac, care sunt cei mai potriviți pentru a oferi o evaluare individualizată a riscurilor-beneficii.

Revascularizare coronariană: comentarii generale

Procedurile de revascularizare coronariană sunt comune și costisitoare, asociate cu un cost anual de 3,2 miliarde de dolari pentru Medicare.¹² Ratele procedurilor de revascularizare coronariană în Statele Unite sunt în scădere. Între 2001 și 2008 a existat o scădere cu 14% a ratei anuale a procedurilor de revascularizare coronară, care a fost determinată în principal de o reducere de 28% a procedurilor CABG și o rată neschimbată a PCI. După 2008, ratele PCI în Statele Unite

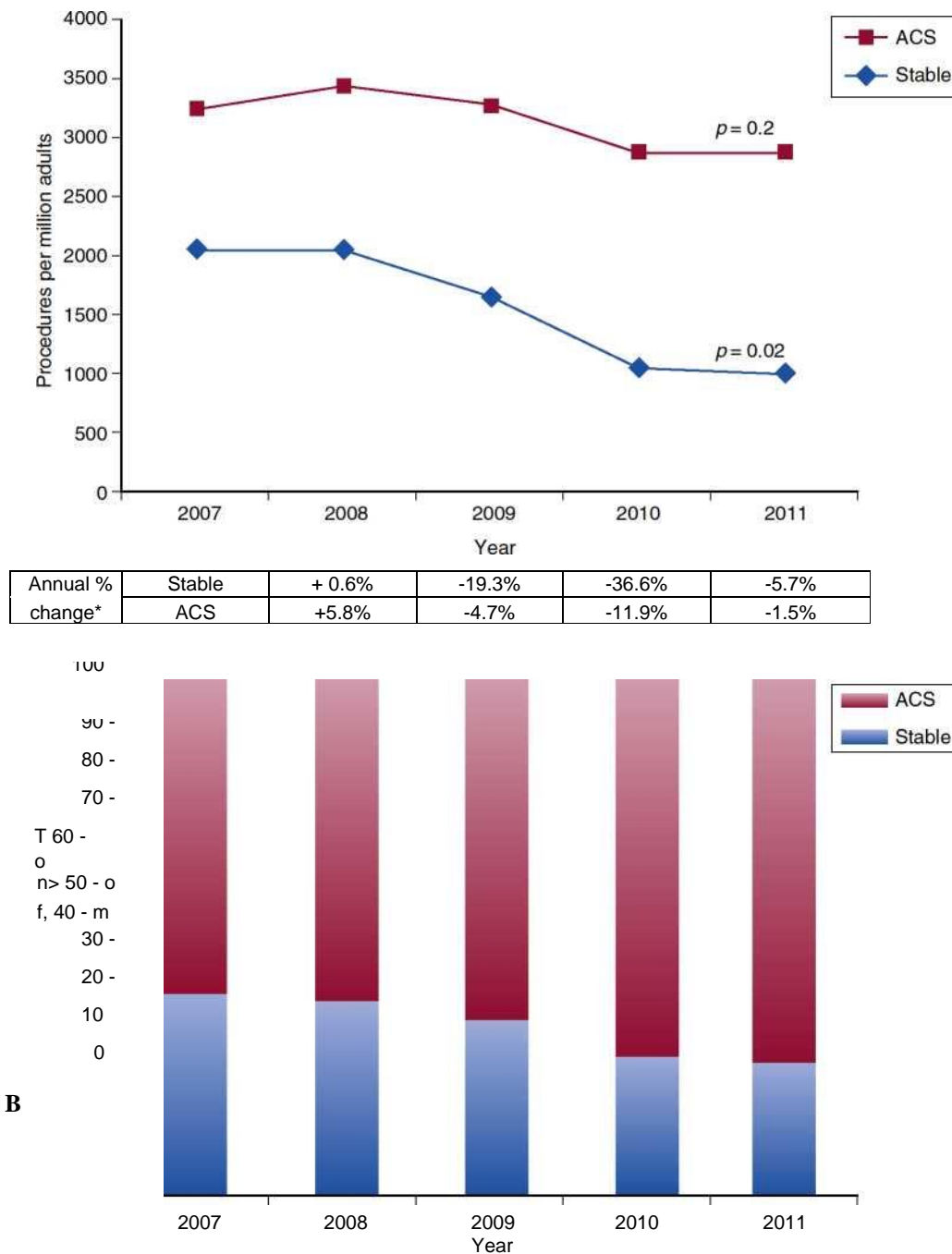


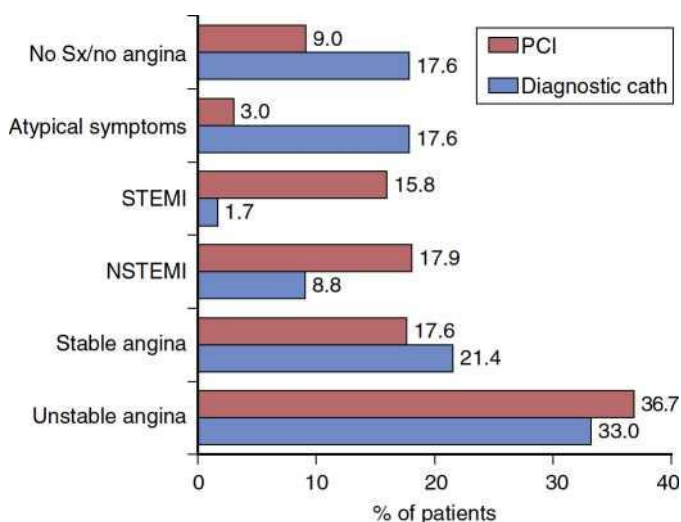
FIG. 23.1 Temporal changes in coronary revascularization procedures from 2007-2011 (A). Frequency of PCI by indication: ACS or stable (B). ACS = acute coronary syndrome. (From Kim LK, Feldman DN, Swaminathan RV, et al. Rate of percutaneous coronary intervention for the management of acute coronary syndromes and stable coronary artery disease in the United States (2007 to 2011). *Am J Cardiol.* 2014;114:1003-1010.)

a scăzut cu 28% și o mare parte din această scădere a fost la pacienții cu SIHD¹³ (Fig. 23.1).

După publicarea ratelor naționale ale SUA de revascularizare coronariană „adekvată”,¹⁴ datele de la Washington State Clinical Outcomes Assessment Programme între 2010 și 2013 au arătat că numărul de proceduri PCI a scăzut substanțial, ceea ce a fost determinat de o scădere cu 43% a numărului de proceduri PCI efectuate pentru indicații electivă. Cea mai mare parte a acestui declin a avut loc după debutul măsurării la nivel de stat a adevărului PCI.¹⁵

Se estimează că 500.000 de proceduri PCI sunt efectuate anual în Statele Unite, iar un număr egal este efectuat în restul lumii. Siguranța și eficiența tehnicilor procedurale au evoluat în ultimii 40 de ani. PCI este acum considerată o procedură medicală matură. Ratele de succes raportate de medic sunt de 99%, iar ratele de morbiditate și mortalitate observate sunt de aproximativ 1% până la 2%. Ratele de complicații pentru procedurile PCI rămân scăzute, în ciuda unei complexități crescândă a leziunilor și a datelor demografice clinice cu risc mai mare.

În 2010, 1488 de unități din Statele Unite au fost înscrise în Registrul CathPCI al Colegiului American de Cardiologie National Cardiovascular Data Registry (ACC NCDR), care a capturat aproximativ 85% din procedurile PCI efectuate. O analiză din 2012 din acest registru include 1,1 milioane de pacienți cu PCI și oferă o descriere transversală a stării actuale a angiografiei coronariene și a PCI în Statele Unite.¹⁰ Volumele instituționale și ale operatorilor pentru procedurile PCI sunt adesea folosite ca proxy pentru calitatea PCI. Ambele variază considerabil între instituții, aproximativ jumătate din toate instituțiile ACC NCDR efectuând mai puțin de 400 de proceduri PCI și 13% efectuând mai mult de 1000 de proceduri PCI anual. În prezent, 40% dintre pacienți au peste 65 de ani și 12% au peste 80 de ani, 80% dintre pacienți sunt supraponderali, 45% sunt obezi și 36% au antecedente de diabet zaharat. Aproximativ jumătate dintre pacienți au fost supuși unui test de stres preprocedural, imagistica de perfuzie miocardică fiind efectuată cel mai frecvent. Fig. 23.2 prezintă procentul de pacienți după indicații pentru angiografia coronariană diagnostică și ICP. Aproximativ 18% dintre pacienți au suferit PCI pentru simptome de angină stabilă,



SMOCHIN. 23.2 Indicații pentru cateterismul diagnostic și intervenția coronariană percutanată (ICP). NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de ST; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de ST; Sx, simptome. (De la Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. O viziune contemporană a cateterismului cardiac de diagnostic și a intervenției coronariene percutanate în Statele Unite: un raport de la CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 până în iunie 2011. J Am Coll Cardiol. 2012; 20172-02: 601.

în timp ce încă 9% au fost asimptomatici. Accesul la artere radiale în raportul din 2010 a fost utilizat în aproximativ 7% din procedurile PCI. Acest procent a crescut constant în ultimii 7 ani, ratele de acces transradial apropiindu-se acum de 20% în Statele Unite (dar mai mari în multe părți ale lumii). Rata de mortalitate în spital observată a fost de 0,72%, iar rata de accident vascular cerebral în spital a fost de 0,17%. Cea mai frecventă complicație noncardică continuă să fie sângerarea periprocedurală. Odată cu apariția stenturilor cu eluție de droguri (DES) de a treia și a patra generație, ratele de revascularizare a vaselor țintă sunt scăzute, de la 5% până la 7%, iar ratele de tromboză a stenturilor sunt considerabil mai mici cu platformele DES de generația mai nouă.¹⁶

Progresia leziunii este un factor bine-cunoscut care explică riscul cardiovascular viitor după PCI. Aproximativ 20% dintre pacienți sunt supuși ICP repetate în decurs de 3 ani de la ICP index, din cauza progresiei leziunii nevinovate.¹⁷ În mod similar, studiul Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT) a demonstrat că 50% din toate evenimentele cardiovasculare adverse majore la 3 ani apar exclusiv ca o funcție a progresiei leziunii nevinovate.¹⁸ Practicile actuale PCI sunt concepute pentru a identifica și trata eficient leziunile vinovate. Din acest motiv, terapia medicală optimă pentru prevenirea secundară este necesară în rândul pacienților supuși ICP.

Două limitări majore ale PCI rămân: o frecvență mai mare decât de dorit a revascularizării incomplete legată de boala complexă și riscul cardiovascular rezidual legat de evenimentele morbide și mortale datorate progresiei bolii.

CABG este, de asemenea, foarte comună și acum este efectuată de aproximativ 400.000 de ori anual în Statele Unite.¹⁹ Cu toate acestea, a existat o scădere constantă a frecvenței procedurilor CABG efectuate în Statele Unite. Până de curând, această scădere a fost asociată cu o creștere a procedurilor de revascularizare coronariană percutanată. Cele mai frecvent utilizate conducte sunt artera mamară internă stângă (LIMA) și venele safene mari. Utilizarea LIMA este acum considerată un indicator de calitate pentru CABG și a fost mult timp legată de o permeabilitate mai mare pe termen lung decât grefele venoase safene. În plus, rezultatele clinice sunt îmbunătățite cu utilizarea LIMA.²⁰⁻²² Alte conducte arteriale, cum ar fi artera radială, artera mamară internă dreaptă și artera gastroepiploică au fost utilizate și demonstrează rate de permeabilitate îmbunătățite în comparație cu grefele venoase safene, dar nu sunt utilizate în mod obișnuit în practica clinică.²³⁻²⁵

În general, o procedură CABG durează 3 până la 4 ore, iar pacientul rămâne spitalizat timp de 5 până la 7 zile și se recuperează timp de 6 până la 12 săptămâni după externare. Riscul de morbiditate și mortalitate perioperatorie a scăzut în timp. Există acum o participare aproape universală a centrelor CABG în baza de date națională de chirurgie cardiacă pentru adulți a Societății Chirurgilor Toracici. Deși riscul estimat de mortalitate nu s-a schimbat în timp, a existat o reducere măsurabilă a ratelor de mortalitate ajustate în ultimii 10 ani (Fig. 23.3).²⁰ Acest lucru a fost valabil în mod similar pentru ratele de accident vascular cerebral perioperator.

Accidentul vascular cerebral rămâne o complicație gravă după CABG. Factorii de risc includ creșterea în vârstă, boala periferică sau cerebrovasculară concomitentă, diabetul și roza aterosclei aortice. Declinul neurocognitiv a fost descris și în populația post-CABG²⁶ și legat în mod specific de bypass-ul diopulmonar auto. Aceste studii nu au fost studii controlate randomizate, iar rezultatele sunt eterogene.^{27,28} Astfel, legătura dintre CABG și declinul cognitiv rămâne incertă. Convingerea actuală este că disfuncția neurocognitivă este legată de o serie de

factori, inclusiv impactul intervențiilor chirurgicale majore cuplate cu efecte pe termen lung la pacienți.

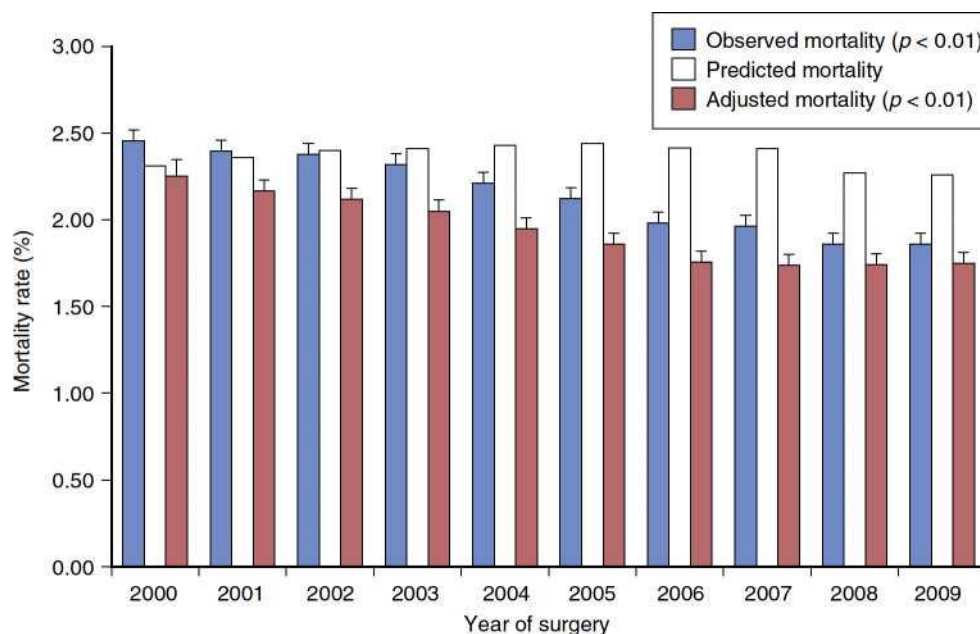


FIG. 23.3 Temporal decline in postoperative coronary artery bypass grafting mortality rates.

CASETA 23.1 Terapie medicală pentru prevenirea secundară în urma grefei de bypass coronarian (CABG)

Aspirina, 81 mg

Inhibitori ai receptorului P2Y12 dacă au fost indicați înainte de CABG (adică pentru sindromul coronarian acut sau intervenția coronariană percutanată anterioară)

β -blocanților la pacienții cu infarct miocardic anterior, disfuncție sistolică a ventriculului stâng

Terapie cu statine de mare intensitate pe tot parcursul vieții Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu diabet zaharat și/sau disfuncție sistolică a ventriculului stâng Antagoniști aldosteronului la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și simptome sau semne de insuficiență cardiacă Luarea în considerare pentru participarea la un program de reabilitare cardiacă pe termen scurt

cu factori de risc cardiovascular și boala coronariană și cerebrovasculară concomitentă.¹⁹

Rămâne un risc pentru progresia bolii native și eșecul grefei by-pass după CABG. Prin urmare, este de o importanță vitală ca medicii să se asigure că pacienții rămân sub terapie medicală adecvată. O declarație științifică din 2016 a Asociației Americane a Inimii (AHA) clarifică terapia adecvată de prevenire secundară după CABG (caseta 23.1).²⁹ În plus față de aceste recomandări, studiile au sugerat că inhibarea receptorului P2Y12 după CABG poate fi asociată cu o permeabilitate îmbunătățită a grefei.^{30,31}

A existat un interes semnificativ în menținerea beneficiilor CABG prin utilizarea unor abordări mai puțin invazive. Aceste tehnici necesită pregătire specializată și sunt limitate prin faptul că revascularizarea completă se realizează mai rar. Durabilitatea acestor tehnici rămâne incertă. A fost studiată și operația fără pompă; cu toate acestea, rezultatele au fost inconsecvente fără niciun avantaj clar față de intervenția chirurgicală la pompă.³²⁻³⁴ Strategiile hibride de revascularizare chirurgicală și percutanată au fost explorate în ultimii ani. Cu această strategie, pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale minim invazive, cu un LIMA, de obicei în artera descendentă anterioară stângă și apoi, ulterior, sunt supuși PCI fie la stânga.

multivasală

	CABG	PCI
CAD cu două vase cu stenoză LAD proximală	O	O
CAD cu trei vase cu sarcină CAD scăzută (adică, 3 stenozes focale, scor SYNTAX scăzut)	O	O
CAD cu trei vase cu sarcină CAD intermediară până la mare (adică, leziuni difuze multiple, prezența CTO sau scor SYNTAX ridicat)	O	U
Stenoză principală stângă izolată	O	U
Stenoză principală stângă și CAD suplimentară cu sarcină scăzută de CAD (adică, implicare suplimentară de una sau două vase, scor SYNTAX scăzut)	O	U
Stenoză principală stângă și CAD suplimentară cu sarcină CAD intermediară până la mare (de exemplu, implicarea a trei vase, prezența CTO sau scorul SYNTAX ridicat)	O	eu

A, Adecvat, I, Nepotrivit, U, Adecvare incertă.

CABG, bypass coronarian; CAD, boala coronariană; CTO, ocluzie totală cronică; LAD, artera descendentă anterioară stângă; PCI, intervenție coronariană percutanată; SYNTAX, Sinergia Între PCI cu TAXUS și Chirurgie Cardiacă. (De la Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, și colab. CCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT2012 criterii de utilizare adecvate pentru actualizarea axată pe revascularizarea coronariană: un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea pentru Chirurgie Cardiovasculară și Asociația Americană de Toriografie, Societatea Americană de Chirurgie Acasă și Toriologie Chirurgie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară J Am Coll Cardiol 2012;59:857-881.)

artera circumflexă sau coronară dreaptă. Datele pe termen lung care compară această abordare hibridă cu CABG convențională lipsesc, dar această abordare are sens clinic solid în anumite populații de pacienți. Criteriile comune de utilizare adecvate pentru PCI și CABG pentru pacienții cu boală multivasală sunt prezentate în Tabelul 23.1.³⁵

Indicații pentru revascularizarea coronariană la pacienții cu cardiopatie ischemică stabilă

Obiectivele revascularizării coronariene, fie PCI sau CABG, sunt de a ameliora simptomele, de a îmbunătăți calitatea vieții și de a atenua

TABELUL 23.1 Criterii de utilizare adecvate pentru indicațiile comune la pacienții cu boală coronariană

TABLE 23.2 Stress Test Findings

HIGH RISK (> 3% ANNUAL MORTALITY)	INTERMEDIATE RISK (1%-3% ANNUAL MORTALITY)	LOW RISK (< 1% ANNUAL MORTALITY)
Resting LVEF < 35%	Mild to moderate resting LVEF 35%-49%	Duke treadmill score > 5
Duke treadmill score < -11	Duke treadmill score 11-5	Normal or small myocardial perfusion defect
Exercise LVEF < 35%	Stress-induced moderate perfusion defect without LV dilation or increased lung uptake	Normal stress echocardiographic wall motion during stress testing
Stress-induced large perfusion defect	Limited exercise capacity. Echocardiographic ischemia or wall motion abnormality at higher doses of dobutamine	
Stress-induced multiple perfusion defects		
Large, fixed perfusion defect with LV dilation or increased lung uptake (thallium 201)		
Stress-induced moderate perfusion defect with LV dilation or increased lung uptake		
> 2 segments wall motion abnormality on dobutamine echocardiography		
Stress echocardiographic evidence of extensive ischemia		

LVEF, Left ventricular ejection fraction.

riscul de complicații viitoare legate de CAD aterosclerotic, cum ar fi mortalitatea cardiovasculară și IM nonfatal. Aceste obiective nu s-au schimbat în ultimele decenii. Cu toate acestea, baza de dovezi pentru revascularizarea coronariană și terapia medicală s-a extins foarte mult în ultimul deceniu.⁴⁻³⁶ Aceste date mai noi oferă medicilor informații suplimentare atunci când recomandă tratamentul pacienților cu boală cardiacă cronică stabilă.

Ameliorarea simptomelor

Ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea QoL sunt beneficiile centrale ale revascularizării coronariene în populația SIHD.³⁷ Datele clinice care susțin o calitate susținută îmbunătățită după PCI la pacienții cu SIHD sunt variate. Proiectele studiilor variază de la date prospective nerandomizate folosind strategii pre-post analitice cu criterii largi de includere până la studii controlate randomizate foarte selectate care compară PCI cu terapiile medicale și chirurgicale. Numeroase studii de cohortă necomparative demonstrează că PCI îmbunătățește calitatea vieții și capacitatea de efort în comparație cu evaluarea pre-PCI.³⁷ Multe (dar nu toate) dintre aceste studii sugerează că PCI reduce atât angina pectorală, cât și nevoia de medicamente antianginoase și îmbunătățește atât capacitatea de efort, cât și starea de sănătate. O meta-analiză care a inclus 7818 pacienți a demonstrat că PCI a fost superioară terapiei medicale în reducerea anginei pectorale.³⁸ A existat o eterogenitate între aceste studii, cu o urmărire mai scurtă și studii anterioare care favorizează PCI, în timp ce utilizarea mai mare a terapiilor bazate pe dovezi a favorizat terapia medicală. În general, factorii asociați cu îmbunătățirea calității de viață post-PCI includ frecvența crescută a anginei pectorale inițiale, extinderea mai mare a ischemiei miocardice inițiale, reabilitarea cardiacă și -statutul de nefumător. Statusul socioeconomic mai scăzut, șomajul și numeroasele comorbidități clinice sunt asociate cu o calitate mai scăzută a vieții după PCI.

În general, atât CABG cât și PCI îmbunătățesc QoL. În primele săptămâni după revascularizarea coronariană, PCI are o tendință mai bună decât CABG, dar această diferență se atenuează cu 3 până la 5 luni.³⁷ Într-o meta-analiză în colaborare a 10 studii clinice randomizate care compară CABG cu PCI,³⁹ CABG a fost superioară PCI în ameliorarea anginei pectorale la 1 an la pacienții cu boală multivasală. Cele mai multe studii sugerează CABG este superioară PCI în reducerea anginei și îmbunătățirea QoL, deși beneficiile CABG se diminuează pe

parcursul multor ani de urmărire; acest lucru este probabil legat de eșecul grefei venoase și progresia bolii.

Revascularizarea coronariană pentru a reduce riscul de deces și infarct miocardic nefatal

Există date limitate pentru a susține ipoteza că PCI reduce decesul și IM nonfatal la pacienții cu SIHD cu risc scăzut. Studii selectate au evaluat revascularizarea chirurgicală la pacienții cu risc ridicat, cu boală cu trei vase, boală principală stângă, disfuncție severă a VS sau ischemie severă.³⁸ Atât clinicienii, cât și ghidurile de practică extrapolează aceste constatări timpurii ale studiilor clinice pentru a justifica revascularizarea coronariană (atât PCI, cât și CABG) la pacienții cu SIHD cu risc ridicat. Riscul este adesea estimat în urma unui test de stres neinvaziv. Caracteristicile rezultatelor testelor de stres cu risc scăzut, mediu și înalt sunt prezentate în [Tabelul 23.2](#).

Pacienți cu risc scăzut

Multe studii clinice au comparat terapia medicală cu revascularizarea coronariană la pacienții cu risc scăzut cu angină cronică stabilă. Fără excepție, aceste studii au fost neutre în ceea ce privește obiectivele cardiovasculare dificile.⁴⁰⁻⁴¹ Deși aceste studii au fost efectuate în mare parte în anii 1970 și 1980 și au existat progrese majore în terapiile medicale, percutanate și chirurgicale de atunci, se consideră că rezultatele generale sunt relevante astăzi. Pe scurt, CABG a fost asociat cu simptome îmbunătățite, dar nicio diferență măsurabilă în supraviețuire sau IM nefatal.

Deși multe studii anterioare nu au reușit să demonstreze un beneficiu pe termen lung asupra decesului sau infarctului miocardic după PCI sau CABG la pacienții stabili,⁴²⁻⁴⁵ studiul Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) este frecvent citat ca un studiu de referință care compară terapia medicală cu PCI la pacienții cu SIHD. COURAGE a evaluat eficacitatea PCI față de terapia medicală la 2287 de pacienți.⁴⁶ Pacienții cu o stenoză cu diametrul mai mare de 70% a cel puțin unei artere coronare cu dovezi obiective de ischemie sau cu stenoză mai mare de 80% cuplată cu simptome tipice de angină pectorală au fost eligibili. Excluderile au inclus angina de clasă IV a Societății Canadei de Cardiovasculare (CCS), teste de stres marcat anormale, -simptome semnificative de insuficiență cardiacă congestivă, fracția de ejeție a VS mai mică de 30% sau revascularizare în ultimele 6 luni.

La 5 ani, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul principal de deces sau IM între PCI și grupul de terapie medicală (raportul de șanse [OR] ratio 1,05, intervalul de încredere [IC] 95% 0,87-1,27, $p = 0,62$). Pacienții cu PCI au avut o rată mai mică de revascularizare repetată și o nevoie mai mică de medicamente antianginoase decât grupul de terapie medicală în primul an.

Există o serie de limitări ale CURAJULUI care limitează generalizarea la o populație mai largă SIHD.⁴⁷ COURAGE a înrolat o populație cu risc mai scăzut decât se așteptase, cu o rată anuală a mortalității cardiovasculare de 0,4%. A existat o rată de eșec excepțional de mare: din cei aproape 36.000 de pacienți examinați, doar 2287 s-au înscris. Alte limitări au inclus o povară scăzută a anginei pectorale inițiale și o rată de trecere de 30% de la terapia medicală la PCI. Rata de aderență medicală pe 5 ani la COURAGE a fost excepțională; 94% pentru aspirină, 93% pentru statine și 86% pentru terapia p-blocante. Mai mult, 70% dintre pacienți au atins ținta de lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) și aproape jumătate dintre pacienții cu diabet au atins ținta hemoglobinei A_{1c} de mai puțin de 7%. Aceste rate le depășesc pe cele observate în practica clinică obișnuită.⁴⁸

Datele substudiului de la COURAGE susțin studiile clinice anterioare și ipoteza în evoluție conform căreia ischemia miocardică inițială mai mare este asociată cu risc cardiovascular viitor mai mare și că acest risc poate fi atenuat cu o revascularizare coronariană adecvată. Într-un studiu cu un singur centru, care a precedat COURAGE, pe 5183 de pacienți consecutivi supuși tomografiei computerizate cu emisie de fotoni unici (SPECT), severitatea anomaliilor de perfuzie a stresului a fost asociată cu rate mai mari de IM și decese cardiovasculare.⁴⁹ Un scor de stres însumat mai mare de 13 a fost asociat cu un risc anual de IM de 4,2% și o rată a mortalității de 2,9% în comparație cu pacienții cu scanări cu risc scăzut, care au avut o rată anuală de evenimente mai mică de 1%. Același grup de cercetători a demonstrat, de asemenea, că revascularizarea precoce în urma testelor de stres a fost asociată cu o rată mai mică ajustată a mortalității cardiovasculare la pacienții selectați cu risc ridicat (4,6% vs 1,3%, $p < 0,01$).⁵⁰ Beneficiile asociate cu revascularizarea coronariană precoce par să fie limitate la acei pacienți cu sarcina ischemică inițială mai mare de 10%.

Substudiul nuclear COURAGE ($n = 314$ din 2287) a explorat, de asemenea, ipoteza poverii ischemice.⁵¹ Pacienții supuși studiilor imagistice de perfuzie miocardică de repaus-stres secvențial cu SPECT la momentul inițial și apoi la 6 până la 18 luni după randomizare. Povara ischemică inițială la acești subiecți a fost modestă la 8%. Deși atât PCI, cât și terapiile medicale au redus ischemia, reducerea nu a fost robustă, 2,7% și, respectiv, 0,5% în grupurile PCI și, respectiv, terapie medicală. Rezolvarea ischemiei inițiale semnificative, definită ca o reducere mai mare de 5% a sarcinii ischemice și cel puțin peste 10% ischemie inițială, a fost asociată cu o ameliorare mai mare a anginei și rate mai scăzute de deces sau IM nonfatal (13,4% față de 24,7%). Pacienții randomizați la PCI au avut mai multe șanse de a prezenta o reducere de 5% sau mai mare a miocardului ischemic (33% față de 19%, $p = 0,0004$). În cele din urmă, a existat o relație gradată între amploarea și severitatea ischemiei reziduale și riscul de evenimente cardiovasculare viitoare. Rata decesului sau a IM nonfatal a variat de la 0% la acei pacienți fără ischemie reziduală la 39% la pacienții care, după tratament, au avut o povară ischemică reziduală de 10% sau mai mare. Aceste date susțin ipoteza că sarcina ischemică inițială este asociată cu risc și că acest risc poate fi diminuat cu revascularizarea coronariană completă dacă este asociat cu o reducere a sarcinii ischemice reziduale.

Ipoteza sarcinii ischemice este testată în mod oficial în

Studiul Internațional al Eficacității Sănătății Comparative cu Abordări Medicale și Invazive (ISCHEMIA) (NCT01471522), care este conceput pentru a determina dacă o strategie invazivă este superioară unei strategii conservatoare în reducerea decesului cardiovascular sau a IM în rândul pacienților cu ischemie cel puțin moderată pe imagistica neinvazivă. Se estimează că ISCHEMIA va înrola 8000 de pacienți în 500 de locații. Pentru a testa în mod oficial ipoteza sarcinii ischemiei, ISCHEMIA va trebui să aibă o frecvență foarte mare de revascularizare completă și ischemie reziduală minimă la pacienții randomizați la angiografia precoce.

Concentrațiile de troponină cardiacă sunt utilizate pentru a stratifica riscul pacienților cu SCA pentru revascularizare promptă, dar nu au fost utilizate în mod obișnuit pentru a evalua riscul la pacienții cu SIHD. Testele de înaltă sensibilitate sunt acum disponibile pentru a detecta niveluri foarte scăzute de troponină cardiacă la pacienții cu boală cardiacă stabilă. Aceste creșteri de nivel scăzut sunt puternic asociate cu decesul, IM și accidentul vascular cerebral la pacienții cu SIHD.^{52,53} În studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes Trial (BARI 2D), concentrațiile crescute de troponină T (> 14 ng/L) la momentul inițial au fost frecvente (aproximativ 40% dintre oameni au avut o valoare inițială crescută) și asociate cu risc crescut de deces, IM și accident vascular cerebral la 5 ani (HR5, 5%; 1,48-2,32; $p < 0,001$). Cu toate acestea, nivelurile crescute nu s-au asociat cu un rezultat îmbunătățit după revascularizarea coronariană. În prezent, în timp ce troponinele crescute sunt asociate cu risc la pacienții cu SIHD, riscul crescut nu pare să fie modificat de revascularizarea coronariană de rutină.

Pacienți și leziuni complexe

CABG s-a dovedit a fi superioară terapiei medicale la pacienții cu CAD multivasale severe. Aceste studii clinice datează din anii 1970 și 1980. Când testele timpurii, inclusiv Studiul Cooperativ al Administrației Veteranilor,⁵⁴ studiul european de chirurgie coronariană⁴⁰ și studiul de chirurgie coronariană⁵⁵ sunt incluse într-o bază de date clinică mare de peste 2600 de pacienți, CABG a fost asociată cu o mortalitate mai scăzută la 5 ani (10% vs 16%, $p < 0,001$), care s-a extins la 10 ani (26% vs 31%, $p = 0,003$) comparativ cu terapia medicală. Reducerea mortalității a fost în general consistentă într-o varietate de subgrupuri. Cu toate acestea, beneficiul absolut a fost cel mai mare pentru pacienții cu cel mai mare risc, inclusiv cei cu BC extinsă și cei cu disfuncție sistolică moderată până la severă a VS. Beneficiul clinic al CABG nu este realizat în primii 1 până la 2 ani după operație. Dincolo de aceasta, beneficiul CABG este evident și divergent în timp. Includerea acestor studii anterioare este limitată prin faptul că terapia medicală de bază este foarte diferită de practicile curente.

PCI este favorizată față de terapia medicală și CABG la pacienții care prezintă un SCA, inclusiv cu supradenivelare de segment ST și IM cu supradenivelare de segment ST și la pacienții SIHD cu boală importantă fiziologic care nu este extinsă. În mod tradițional, amploarea bolii a fost cuantificată după numărul de vase bolnave. La pacienții cu anatomie coronară foarte complexă și risc clinic acceptabil, CABG a fost strategia preferată. În acest grup ulterior, baza de dovezi s-a extins în ultimii ani odată cu publicarea unor studii de referință, multe dintre ele au inclus pacienți cu anatomie coronariană relativ complexă.

Există multe puncte tari și limitări atât pentru PCI, cât și pentru CABG. Aceste opțiuni de tratament nu sunt nici curative și nici nu se exclud reciproc atunci când se tratează pacienții cu SIHD pe parcursul

viata unui individ. CABG este considerat standardul de aur - pentru tratarea CAD multivasale complexe și este asociat cu o rată mai mare de revascularizare completă și o probabilitate mai mică de revascularizare repetată decât este PCI.^{45, 56, 57} Avantajul major al CABG este o probabilitate mai mare de revascularizare completă și capacitatea de a ocoli o porțiune semnificativă a arterei coronare epicardice proximale, atenuând probabilitatea viitoarelor morbidități cardiovasculare și mortalitate în cazul în care pacientul ar experimenta o progresie a bolii proximale nevinovat. Limitarea majoră pentru CABG este riscul degenerării grefei venoase în timp și rata complicațiilor perioperatorii, în special la acei pacienți cu comorbidități clinice multiple. Avantajele majore ale PCI sunt natura sa mai puțin invazivă, eficacitatea PCI în populația SCA și capacitatea de a trata selectiv leziunea vinovată. Limitările majore ale PCI sunt o frecvență mai mare a revascularizării incomplete, incapacitatea de a preveni implicațiile clinice ale progresiei bolii nevinovate, o rată mai mare a revascularizării repetate chiar și în era DES și provocările tehnice în subseturi de leziuni foarte complexe. Pe scurt, sarcina angiografică și complexitatea leziunii limitează eficacitatea PCI, în timp ce comorbiditățile clinice limitează siguranța CABG.

Comparații dintre PCI și CABG la pacienții cu boală coronariană multivasală Studiul de terapii de revascularizare arterială (ARTS),⁵⁸ Studiu randomizat argentinian de angioplastie coronariană cu stenting versus chirurgie de bypass coronarian la pacienții cu boală a vaselor multiple (ERACI II), angioplastie medicală pentru boală coronariană sau chirurgie multivasală (MASA-II),⁵⁹ și Stent sau Chirurgie (SoS)⁶⁰ a comparat CABG cu stentarea metalică goală și fiecare a fost inclus într-o meta-analiză la nivel de pacient a 3051 de pacienți.⁶¹ La 5 ani, incidența decesului, IM și accidentului vascular cerebral a fost similară (16,7% vs 16,9%; HR, 1,04, 95% CI, 0,86-1,27; $p = 0,69$), dar incompletă (89,4% vs 62,0%; $p < 0,001,0$; repetare ($p < 0,001,0$) ($p < 29,0$; 0,001) revascularizațiile au fost mai frecvente în populația PCI. A existat o tendință de îmbunătățire a mortalității în rândul pacienților diabetici randomizați la CABG (12,4% vs 7,9%; $p = 0,09$). O meta-analiză mai amplă care acoperă angioplastia coronariană transluminală percutană (PTCA) și era stent a inclus 59.014 pacienți și a demonstrat că ratele de supraviețuire ajustate în funcție de risc au fost îmbunătățite la pacienții tratați cu CABG în comparație cu cei supuși ICP.⁶²

Studiul foarte mare și mai contemporan Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) a comparat PCI cu DES cu CABG la 1800 de pacienți cu CAD complex cu trei vase și/sau CAD principal stâng, netratat anterior.⁶³ Acest studiu a inclus o abordare locală de echipă cardiacă, care a constatat dintr-un chirurg cardiac și un cardiolog intervențional. Fiecare membru a revizuit cazul clinic și anatomia coronariană și fiecare trebuia să fie de acord că revascularizarea ar putea fi realizată cu CABG sau PCI. SYNTAX a fost alimentat ca o comparație de non-inferioritate a CABG și PCI cu un obiectiv primar al mortalității de toate cauzele accidentului vascular cerebral, IM sau revascularizării repetate. Obiectivul primar de 12 luni a apărut mai frecvent după PCI (17,8% vs 12,4%; $p = 0,002$) și, prin urmare, neinferioritatea PCI nu a fost îndeplinită. Diferența a fost determinată în principal de rate mai mari de revascularizare repetată la pacienții tratați cu PCI. Ratele de IM la 12 luni au fost similare; totuși, CABG a fost asociată cu o creștere de aproape patru ori a accidentului vascular cerebral (2,2% față de 0,6%; $p = 0,003$). La 5 ani, PCI a fost asociată cu rate mai mari de deces, accident vascular cerebral, IM și revascularizări repetate.⁶⁴ Studiile

nerandomizate din 2012 au sugerat rate mai scăzute ale mortalității la pacienții cu CABG cu boală multivasală.⁶⁵

Un număr de analize post-hoc subgrup de la SYNTAX au fost informative și au avut un impact atât asupra practicii clinice, cât și asupra designului studiilor clinice în curs.

Scorul de referință SYNTAX

Scorul SYNTAX (Fig. 23.4) a fost conceput pentru a prezice riscul postprocedural asociat cu PCI sau revascularizarea chirurgicală. Este o estimare vizuală a sarcinii și complexității CAD. Scorul SYNTAX ia în considerare leziunile complexe, inclusiv bifurcații, ocluzii totale cronice, trombi, calcifiere și boală difuză mică. Scorul variază de la 0 la mai mare de 60 în leziunile de anatomie coronariană foarte complexe. În studiul SYNTAX, scorurile SYNTAX mai mari au diferențiat rezultatele între CABG și PCI.⁶³ Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivele pentru pacienții randomizați la CABG în întregul interval de scoruri SYNTAX. Acesta nu a fost cazul pacienților randomizați la PCI, unde a existat o interacțiune semnificativă în ratele cumulate de evenimente între pacienții cu scoruri SYNTAX scăzute, intermediare și mai mari. La pacienții cu scoruri inițiale SYNTAX de la 0 la 22, rezultatele au fost comparabile pentru pacienții CABG și PCI. CABG a fost asociat cu rate mai mici ale evenimentelor cu scoruri SYNTAX mai mari de 22. Calculatorul SYNTAX este online la www.syntaxscore.com.

Boala principală stângă neprotejată

CABG a fost strategia preferată pentru tratarea pacienților cu boală principală stângă semnificativă, neprotejată. Această - paradigmă de tratament a evoluat în ultimii ani. PCI a trecut de la o indicație de clasă IIb la o indicație de clasă IIa pentru tratamentul bolii principale stângi în rândul pacienților cu scoruri SYNTAX mai mici.⁶⁶ În studiul SYNTAX, au existat 705 de pacienți cu stenoza principală stângă neprotejată. Acesta a fost un subgrup prespecificat și rata evenimentelor coronariene și cerebro-vasculare adverse majore pe 5 ani (MACCE) a fost de 36,9% pentru PCI și 31,0% pentru CABG (HR, 1,23; 95% CI, 0,95-1,59; $p = 0,12$). Compoziția decesului, accidentului vascular cerebral și IM a fost similară pentru PCI (19,0%) și CABG (20,8%). Ratele de ocluzie a grefei (4,4%) și tromboza stentului (5,1%) au fost, de asemenea, similare. Atunci când pacienții au fost dihotomizați pe baza scorurilor SYNTAX, ratele MACCE pe 5 ani au fost similare pentru PCI și CABG la pacienții principali stângi cu scoruri SYNTAX de la 0 la 32. În acest grup cu scoruri SYNTAX scăzute, rata evenimentelor adverse cardiace majore (MACE) a fost numeric mai mică (14,8% vs 19,8%) și rata deceselor semnificativ mai mică (14,8% vs 19,8%) față de PCI. grup. Cu toate acestea, la pacienții cu scoruri SYNTAX de 33 sau mai mari, CABG a fost asociat cu rate semnificativ mai mici de deces cardiovascular (15,8% vs 5,9%) și revascularizare (34,1% față de 11,6%). Pe baza în mare parte a acestor date, se crede în mod obișnuit că amplexarea și complexitatea bolii în aval de principalul stâng este mai mult legată de rezultatele clinice decât de amplexarea și/sau complexitatea bolii principale stângi în sine.

Evaluarea sistemului de stent cu eluție de Everolimus versus chirurgia de bypass arterial coronarian pentru eficacitatea revascularizării principale stângi (EXCEL) este proiectat să randomizeze 2600 de pacienți cu boală principală stângă neprotejată cu scoruri SYNTAX scăzute sau intermediare fie la PCI, fie la CABG. Rezultatul principal va fi compusul dintre deces, IM și accident vascular cerebral (EXCEL clinicaltrials.gov identificator NCT01205776. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01205776>).

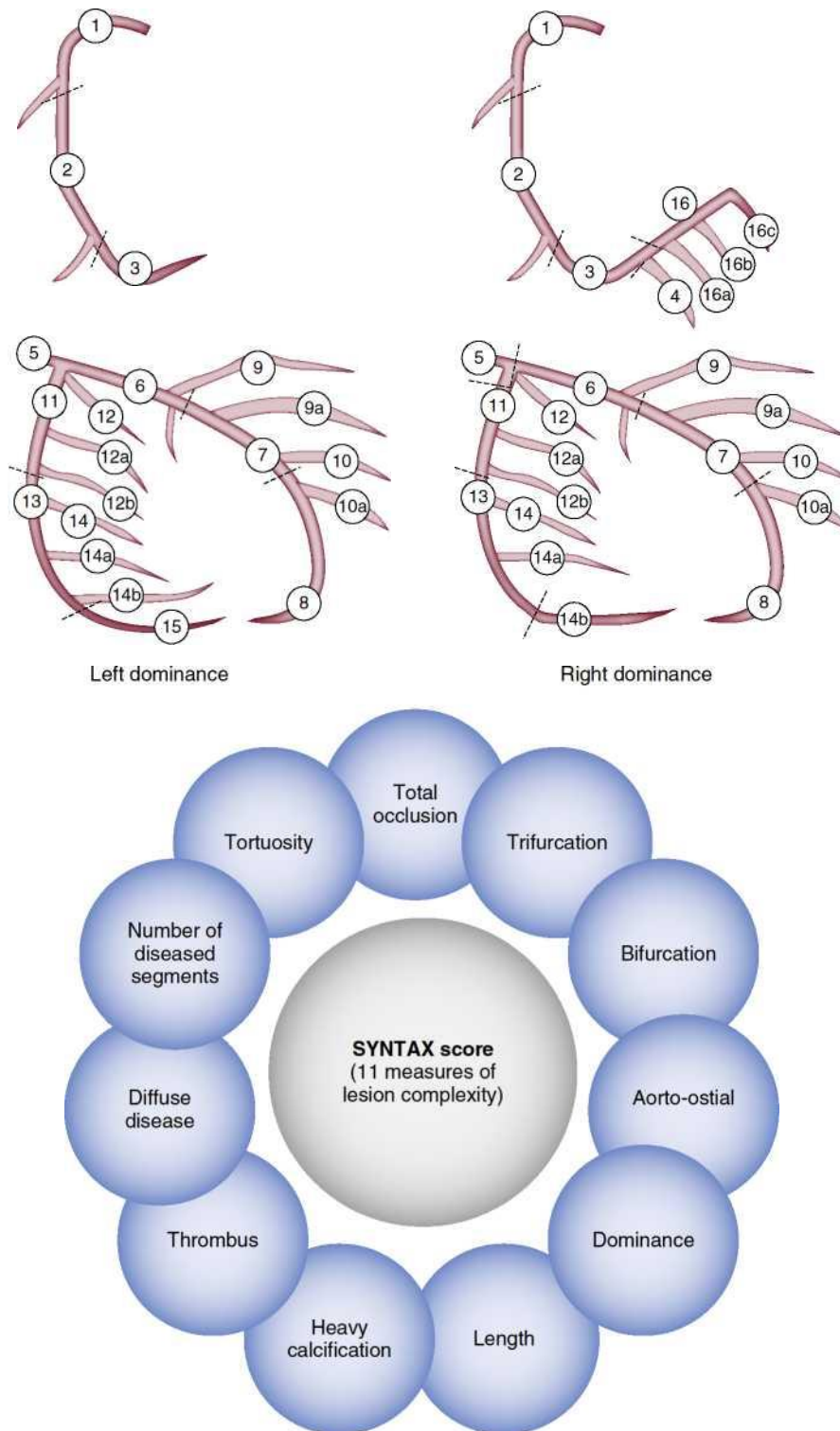


FIG. 23.4 Schematic of the Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) score calculation.

Diabet zaharat

Pacienții cu diabet zaharat (vezi [capitolul 24](#)) sunt adesea considerați că au o anatomie coronariană foarte complexă, cu un număr mai mare de vase bolnave, complexitate a leziunilor și artere coronare mai mici și mai difuze. Diabetul este foarte adesea un predictor al rezultatelor slabe atât după PCI, cât și caBG. În general, datele din studiile clinice sugerează că CABG este superioară PCI la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu boală multivasală.⁶⁷ Această recomandare datează din raportul original BARI.⁶⁸

Studiul BARI 2D a comparat revascularizarea coronariană,

fie CABG, fie PCI, cu terapia medicală în rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 2⁶⁹ și angina CCS clasa I sau II. Indiferent dacă pacienții au fost supuși CABG sau ICP a fost la discreția investigatorului. Pacienții cu necesitatea percepută de - revascularizare imediată, boală principală stângă, insuficiență cardiacă semnificativă sau revascularizare în decurs de 1 an de la intrarea în studiu au fost excluși. Mortalitatea de toate cauzele pe 5 ani și ratele MACE au fost similare între grupurile de terapie medicală și revascularizare coronariană. Crossover-ul s-a apropiat de 40%. CABG, dar nu PCI, a fost asociat cu o reducere semnificativă a IM nonfatal.⁷⁰

În studiul SYNTAX au existat 296 de pacienți cu diabet zaharat tratat medical. În acest substudiu, rata decesului, IM, accident vascular cerebral și revascularizării repetate a fost considerabil mai mare în grupul PCI (45,5% față de 23,6%; $p < 0,001$). Acest lucru a fost determinat de o creștere de două ori a mortalității de toate cauzele și de o creștere de trei ori atât a ratelor de revascularizare repetată, cât și a ratelor de IM. Ratele accidentelor vasculare cerebrale au fost comparabile.⁷¹

Evaluarea viitoare a revascularizării la pacienții cu diabet zaharat: managementul optim al bolii multivasale (FREEDOM) a fost un studiu clinic randomizat la scară largă dedicat, care compară CABG cu PCI la pacienții cu diabet zaharat. A randomizat 1900 de pacienți cu diabet și boală multivasală pentru a fi supuși fie PCI cu DESs, fie CABG.⁷² Rata de deces, IM sau accident vascular cerebral pe 5 ani a apărut mai frecvent în grupul PCI-DES (26,6% vs 18,7%; $p = 0,005$). Pacienții cu CABG au avut rate semnificativ mai scăzute de infarct miocardic nonfatal și mortalitate de orice cauză, în timp ce pacienții cu PCI au avut semnificativ mai puține accidente vasculare cerebrale. Rezultatele pe 2 și 5 ani sunt prezentate în Fig 23.5.

Studiile FREEDOM și SYNTAX sugerează un beneficiu mai mare de tratament al CABG la pacienții cu complexitate crescândă a CAD. Efectul tratamentului CABG pentru pacienții cu scoruri SYNTAX mai mari de 22 a fost numeric mai mare.⁷³ O tendință numerică similară a fost observată în rezultatele pe 3 ani ale substudiului diabetului SYNTAX. Există o tendință consecventă în literatura medicală care sugerează că, în rândul pacienților cu diabet zaharat și CAD multivasale complexe, evaluate cu scorul SYNTAX, CABG scade complicațiile cardiovasculare. Pe baza acestor date clinice, ghidurile Fundației American College of Cardiology (ACCF)/AHA pentru tratamentul pacienților cu SIHD oferă o recomandare de clasa I care favorizează CABG față de PCI pentru pacienții cu CAD multivasale și diabet zaharat concomitent.⁷⁴

Cardiomiopatie ischemică

Cardiomiopatia ischemică este o afecțiune morbidă cu o rată a mortalității la 10 ani de 60%. Acești pacienți au o mulțime de comorbidități, inclusiv disfuncție sistolică VS, alterarea hemodinamicii coronariene, anormalitatea energetică a miocardului, consumul crescut de oxigen miocardic și alterarea metabolismului lactatului miocardic chiar și în absența unei CAD semnificative. La astfel de pacienți, decizia de a efectua sau nu revascularizare coronariană este dificilă.

Studiul Tratatamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH) a randomizat 1212 pacienți cu cardiomiopatie ischemică cu o fracție de ejeție mai mică de 35% fie la CABG, fie la terapie medicală. Aceasta a fost o populație complexă de pacienți și a inclus o prevalență ridicată a pacienților cu diabet zaharat, infarct miocardic anterior și insuficiență cardiacă de clasă II-III de la New York Heart Association (NYHA). La o urmărire mediană de 56 de luni, nu a existat nicio diferență semnificativă în decesele cardiovasculare între CABG și terapia medicală.⁷⁵ Studiul de extensie STITCH a fost o prelungire de 5 ani care a raportat rezultate pe 10 ani. Rezultatul primar al mortalității de orice cauză a apărut semnificativ mai rar în grupul CABG (58,9% vs 66,1%; $p = 0,02$). Acest lucru a fost determinat de o reducere semnificativă atât a mortalității cardiovasculare (40,5% vs 49,3%; $p = 0,006$) cât și a mortalității noncardiovasculare (76,6% vs 87,0%; $p < 0,001$).⁷⁶ Avantajul mediu de supraviețuire a fost de 1,44 ani în grupul CABG, cu un număr necesar de tratat de 14 pentru a preveni 1 deces.

Pacienți cu boală cronică de rinichi

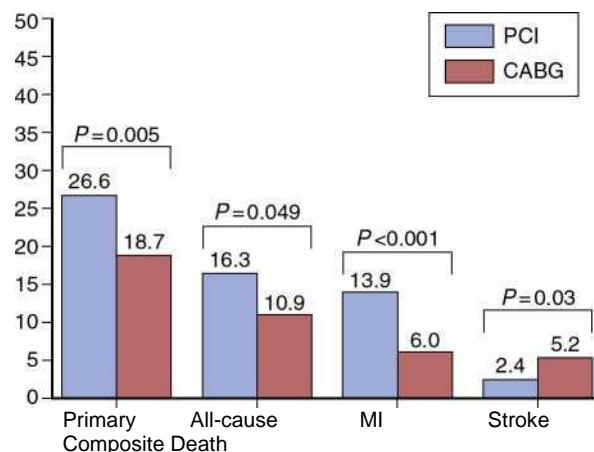


FIG. 23.5 Five-year outcomes from Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX). CABG, Coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention. (Data from Farkouh ME, Do mansk M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2375-2384.)

Pacienții cu boală renală cronică (CKD) sunt adesea excluși din studiile clinice, dar această populație a crescut substanțial în ultimii 10 ani.⁷⁷ Deși riscul de evenimente cardiovasculare viitoare este substanțial în populația cu BRC, există o tendință mai scăzută de a prescrie terapie medicală și de a efectua teste de stres, cateterizări cardiace și proceduri de revascularizare.⁷⁸ Ghidurile Societății Europene de Cardiologie din 2014 și ale Asociației Europene pentru Chirurgie Cardio-Toracică privind revascularizarea miocardică recomandă CABG față de PCI (clasa IIa) la pacienții cu BRC moderat-severă și boală multivasală atunci când riscul chirurgical este acceptabil.⁷⁹ Aceste recomandări se bazează pe studii de cohortă mari nerandomizate. Cu toate acestea, un studiu amplu de la New York State Registry (2015) sugerează că rezultatele pot fi mai bune după PCI.⁸⁰ Folosind metodologia de potrivire a scorului de înclinație care a implicat 5920 de pacienți cu CKD, PCI a fost asociată cu un risc mai scăzut de deces (HR, 0,55; 95% CI, 0,35-0,87) și accident vascular cerebral (HR, 0,2; 95% CI, 0,12-0,42), dar cu un risc mai mare de revascularizare repetată (HR, 2,05-2,85). Într-un mic substudiu de 243 de pacienți tratați cu terapie de substituție renală, PCI a fost asociată cu rate mai mari de deces (HR, 2,02; 95% CI, 1,40-2,93) și rate mai mari de revascularizare repetată (HR, 2,44; 95% CI, 1,50-3,96) comparativ cu CABG. Aceste studii nerandomizate sugerează că PCI poate fi de preferat la pacienții cu BRC, cu posibila excepție a pacienților care urmează tratament de substituție renală cronică.

Pacienți cu operație de bypass anterioară

Aproximativ 20% dintre pacienții cu PCI din Statele Unite au antecedente de CABG.⁸¹ Există o serie de probleme complexe atunci când se intervine la pacienții cu CABG anterioară, de la necesitatea de a trata subseturi de leziuni complexe, inclusiv grefe de venă safenă, calcificare severă, boală difuză, leziuni de bifurcație și ocluzii totale cronice. Pacienții cu CABG anterioară prezintă, de asemenea, un risc ridicat, având în vedere vârsta înaintată, boala multivasală și fracția de ejeție sistolică VS deprimată. Ateroembolizarea apare mai des în urma PCI a grefelor venoase safene deoarece, în general, placa aterosclerotică din aceste grefe este mai difuză și mai friabilă, iar pacienții au calote fibroase foarte subțiri și puțin sau deloc.

calcificarea relativă la ateroscleroza coronariană nativă. Acest lucru are ca rezultat o frecvență mai mare a ateroembolizării, -obstrucție microvasculară, lipsa refluxului și moartea post-procedurală sau IM. Niciun reflux nu poate fi tratat cu vasodilatatoare arteriale, cum ar fi nitroprusiatul, verapamilul sau adenoza. Dispozitivele de protecție embolică sunt în general considerate eficiente în reducerea complicațiilor ateroembolizării în cadrul ICP grefei venoase safene. Mulți operatori tratează acum de preferință boala coronariană obstructivă în circulația coronară nativă, mai degrabă decât efectuarea ICP pe grefe de venă degenerate, deoarece poate fi o opțiune mai sigură, mai eficientă și mai durabilă decât intervenția pe grefele venoase safene degenerate și/sau ocluzate.

Revascularizarea ocluziilor totale

Ocluzii recente în urma infarctului miocardic cu supradenivelare de ST

PCI primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI) este standardul de îngrijire. Cu toate acestea, aproximativ 1 din 3 pacienți nu primește imediat terapie de reperfuzie.⁸² Studiile observaționale au descris o asociere între artera patentată legată de infarct după prezentare tardivă și rezultate îmbunătățite, în timp ce altele nu au făcut-o.⁸³⁻⁹¹

Occluded Artery Trial (OAT) a înrolat 2166 de pacienți cu infarct miocardic recent, cu fracțiune de ejeție mai mică de 50% și cu artere cu ocluzie persistentă, care au depășit perioada tradițională de timp pentru salvarea miocardică.⁹² Obiectivul principal a fost decesul, IM sau insuficiența cardiacă de clasa IV NYHA. Nu a existat nicio diferență între grupurile PCI și terapie medicală (17,2% vs 15,6%; HR, 1,16; 95% CI, 0,92-1,45; $p = 0,20$) respectiv⁹² cu o perioadă medie de urmărire de 3 ani. Lipsa de beneficii a fost constantă între subgrupuri. A existat o creștere numerică a ratei de reinfarct în grupul PCI, care a fost cea mai mare în primele 30 de zile, dar a persistat pe parcursul a 5 ani. Astfel, PCI electivă nu reduce decesul sau reinfarctul la pacienții la 3 până la 28 de zile după infarct miocardic cu o arteră asociată infarctului obstrucționată în mod persistent.

Total Occlusion Study of Canada (TOSCA-2) a fost substudiul angiografic al OAT. Scopul principal a fost stabilirea permeabilității angiografice de 1 an în OAT, care a fost de aproximativ 82,7% în grupul PCI, comparativ cu 25,2% în grupul medical ($p < 0,0001$).⁹³ Permeabilitatea arterei legate de infarct nu s-a tradus la o îmbunătățire a funcției VS sau a indicilor de remodelare. Substudiul nuclear OAT nu a arătat, de asemenea, nicio influență a viabilității inițiale și a gradului de remodelare VS măsurată prin volumele telesistolice și diastolice la 1 an. Liniile directe ACC/AHA STEMI oferă o recomandare de clasa III pentru ICP a unei artere de infarct total ocluse mai mult de 24 de ore după STEMI la pacienții care sunt asimptomatici și au boală cu unul sau două vase, dacă pacienții sunt stabili și nu au nicio dovadă de ischemie cardiacă inductibilă.

Ocluzii totale cronice

OAT nu a evaluat eficacitatea tratării ocluziilor totale cronice (CTO). OTC sunt artere coronare ocluzate după tromboliza cu flux miocardic (TIMI) de 0 timp de 3 luni sau mai mult. CTO se găsesc în 15% până la 40% dintre cateterizările cardiace de diagnostic.⁹⁴⁻⁹⁵ A existat o creștere semnificativă a numărului de CTO PCI efectuate la nivel mondial. Operatorii experți obțin acum rate de succes procedurale care se apropie de 80% până la 90% folosind ceea ce se numește acum *abordarea hibridă*.⁹⁶ Această abordare utilizează atât abordări antegrade și retrograde, cât și tehnici subintimale, cum ar fi reintrarea disecției antegrade și urmărirea antegradului și retrogradă controlată invers pentru a

optimiza traversarea cu succes a ocluziei, încercând în același timp să minimizeze complicațiile procedurale.

Una dintre barierele majore în calea CTO PCI este complexitatea foarte mare a leziunii care este asociată cu proceduri prelungite, costisitoare, care au o rată de eșec mai mare decât PCI standard. Scorul japonez CTO este utilizat în mod obișnuit pentru a evalua complexitatea leziunii⁹⁷ (Tabelul 23.3). Un scor mai mare este asociat cu rate mai mari de eșec tehnic și cu rezultate slabe pe termen lung.

Prezența colateralelor dezvoltate este adesea citată ca o justificare majoră pentru nerecomandarea revascularizării coronariene a unui segment CTO. Studiile demonstrează că miocardul subțins de colaterale la un segment CTO este aproape universal ischemic. Datele de la Werner et al. sugerează că este foarte neobișnuit să existe un flux sanguin normal în aval de la segmentele CTO colateralizate. Într-un registru de 59 de pacienți fără un IM anterioară cu undă Q, valorile rezervei de flux fracționat (FFR) (vezi discuția următoare) au fost mai mici de 0,8, sugerând că miocardul colateralizat este ischemic.⁹⁸

CTO sunt, de asemenea, asociate cu risc cardiovascular crescut precoce și tardiv după STEMI⁹⁹ și non-STEMI (NSTEMI).¹⁰⁰ Există o serie de studii clinice nerandomizate, inclusiv o meta-analiză din 2015^{101, 102} asociind CTO PCI de succes cu o supraviețuire îmbunătățită, în comparație cu o încercare eșuată de CTO PCI. Trebuie remarcat faptul că nu există date din studii controlate randomizate de dimensiuni adecvate care să demonstreze că PCI CTO este asociată cu beneficii semnificative clinic și durabile.¹⁰²

Există, de asemenea, un corp din ce în ce mai mare de literatură care stabilește o stare de sănătate îmbunătățită după CTO PCI cu succes la pacienții selectați corespunzător. CTO PCI este asociată cu o îmbunătățire cel puțin la fel de mare a stării de sănătate ca cea observată pentru PCI la pacienții non-CTO-PCI, în ciuda unei rate de succes substanțial mai scăzute (85% față de 95%) în grupul CTO-PCI.¹⁰³ Studiile privind starea de sănătate care utilizează Chestionarul Seattle Angina au arătat o îmbunătățire în mai multe domenii, inclusiv limitările fizice, frecvența anginei și satisfacția tratamentului.

PCI CTO este asociată cu complicații procedurale mai mari decât este PCI non-CTO. Într-o meta-analiză mare recentă, care a inclus peste 18.000 de pacienți CTO, PCI CTO a fost asociată cu o rată a mortalității de 0,2% și a fost asociată cu bypass coronarian emergent în 0,1%, accident vascular cerebral în 0,1%, IM în 2,5%, perforație coronariană în 2,9%, tamponada la 0,3,8% dintre pacienți și contrastant cu nef. Procedurile nereușite au fost asociate cu rate mai mari de mortalitate (1,5% față de 0,4% în procedurile reușite), iar perforația care a dus la tamponare a apărut în 1,7%. Datele nepublicate din registrul Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency (OPEN), care a inclus un design de studiu prospectiv consecutiv cu colectarea sistematică a complicațiilor periprocedurale și adjudicarea - rezultatelor și complicațiilor clinice importante, au demonstrat un

TABELUL 23.3 Scorul de ocluzie totală cronică în Japonia

PUNCTE	
Încercarea anterioară eșuată	1
Dovezi angiografice ale calcificării grele	1
Îndoiti în segmentul ocluz	1
Capacul proximal toxic	1
Durata > 20 min	1

(Din J Am Coll Cardiol Interv. 2011;4(2):213-221. doi:10.1016/j.jcin.2010.09.024.)

rata mortalității care se apropie de 1% și o rată a complicațiilor majore de 4% (JA Grantham, comunicare personală, 2016).

Revascularizare coronariană completă versus incompletă

Studiul de chirurgie a arterei coronare (CASS) a fost unul dintre primii care a sugerat că revascularizarea completă a fost asociată cu rezultate îmbunătățite la pacienții cu CAD avansat. Pacienții cu angină severă și boală multivasală care au primit trei sau mai multe grefe au avut o supraviețuire îmbunătățită în comparație cu cei care au primit mai puține grefe.⁵⁶ Dovezile clinice de la această publicare timpurie nu au demonstrat un beneficiu consistent pentru revascularizarea completă, iar ghidurile de practică actuale nu fac recomandări ferme cu privire la esențialitatea revascularizării complete. În timp ce revascularizarea incompletă apare semnificativ mai frecvent în PCI, nu este neobișnuit cu CABG. În New York State Registry, frecvența a variat între 45% și 89% la pacienții cu CAD multivasale.¹⁰⁴ Există provocări atunci când se compară rezultatele pacienților cu revascularizare completă versus incompletă. Există o serie de comorbidități clinice cu risc mai mare și probleme tehnice care sunt asociate cu revascularizarea incompletă. Comparatiile directe, chiar și cu ajustarea sofisticată pentru confuzie reziduală, sunt provocatoare.

Cu toate acestea, revascularizarea incompletă este adesea asociată cu rezultate mai proaste.⁶⁴ A existat o frecvență ridicată a revascularizării incomplete atât la pacienții cu CABG (43%), cât și la pacienții cu PCI (48%) în studiul SYNTAX. A existat o asociere modestă între revascularizarea incompletă și evenimentele adverse crescute în studiul SYNTAX, care a fost determinată în primul rând de necesitatea revascularizării repetate. Nu a existat o asociere clară între obiectivele cardiovasculare mai dificile, cum ar fi decesul, IM sau accidentul vascular cerebral pentru cei cu revascularizare incompletă după CABG, dar a existat o asociere modestă pentru pacienții randomizați la PCI.¹⁰⁵

O meta-analiză din 2013 a studiilor PCI și CABG a identificat 35 de studii și 90.000 de pacienți.¹⁰⁶ Revascularizarea completă a apărut la aproximativ 50% dintre pacienți și a fost asociată cu un risc mai scăzut de mortalitate, IM și nevoia de revascularizare repetată. Beneficiul mortalității asociat cu revascularizarea completă a fost independent de dacă pacienții au fost supuși CABG sau PCI. După ajustarea multivariabilă, revascularizarea completă a rămas un factor semnificativ asociat cu o mortalitate mai scăzută. Din cauza echilibrului, conceptul de revascularizare incompletă rezonabilă a fost sugerat ca o alternativă la o abordare extremă a revascularizării complete (sau incomplete).¹⁰⁷ Acest concept de revascularizare incompletă rezonabilă presupune că există o magnitudine acceptabilă a bolii reziduale în urma unei proceduri de revascularizare coronariană și că această sarcină reziduală a bolii nu ar fi asociată cu riscul cardiovascular viitor. Cuantificarea acestei sarcini reziduale de boală este o provocare și studiată incomplet.

Standardele pentru definirea și cuantificarea revascularizării complete lipsesc. Scorul SYNTAX rezidual cuantifică cantitatea de boală „rămasă în urmă” în urma revascularizării coronariene. Un substudiu al strategiei de triaj pentru cateterizare acută și intervenție urgentă (ACUITY) folosind scorul rezidual SYNTAX a încercat să abordeze această problemă.¹⁰⁸ Doar 40% dintre pacienți au avut revascularizare completă, așa cum este definită de un scor rezidual SYNTAX de 0. Revascularizarea incompletă a fost asociată cu vârsta mai înaintată, diabet zaharat tratat cu insulină, hipertensiune arterială, biomarkeri cardiaci crescuți și fracție de ejeție VS deprimată. Scorul SYNTAX rezidual mai mare (care indică o revascularizare mai incompletă) a fost asociat cu leziuni foarte complexe, inclusiv calcificări severe, ocluzii totale cronice și leziuni de bifurcație.¹⁰⁸

Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că scorul rezidual în comparație cu scorul SYNTAX inițial nu a fost un factor mai bun de discriminare a riscului cardiovascular viitor. Acest studiu a arătat, de asemenea, că există o probabilitate foarte mare de un scor SYNTAX rezidual mai mare de 8 la pacienții cu scoruri inițiale mai mari, sugerând că ar trebui luate în considerare strategii alternative pentru revascularizarea coronariană (de exemplu CABG, proceduri hibride sau CTO PCI). În cele din urmă, acest studiu sugerează, de asemenea, că revascularizarea completă este cea mai importantă la pacienții cu scoruri inițiale SYNTAX mai mari. Nu se știe dacă există un nivel acceptabil de boală semnificativă reziduală care este asociată cu un risc mai scăzut.

Revascularizarea leziunilor intermediare

Evaluarea angiografică a severității leziunilor coronariene este obișnuită și standardul de aur pentru cuantificarea extinderii și complexității CAD (vezi [capitolul 14](#)). Astfel, practica clinică și ghidurile profesionale care influențează abordările de revascularizare sunt bazate pe criteriile anatomice, așa cum sunt evaluate prin angiografia coronariană. Cu toate acestea, evaluarea angiografică a severității bolii este limitată. În primul rând, extinderea angiografică a bolii nu se asociază întotdeauna cu riscul viitor, iar clinicienii sunt adesea nesiguri dacă o leziune definită angiografic este semnificativă sau nu. Aceste leziuni limită sau intermediare sunt adesea descrise ca stenoză cu diametrul de 50% până la 70%. Alte tehnici imagistice, cum ar fi ultrasunetele intravasculare și tomografia cu coerență optică sunt utilizate pentru a defini în continuare severitatea leziunii; cu toate acestea, niciuna dintre acestea nu este asociată cu semnificația fiziologică.

FFR este un test de diagnostic practic utilizat pentru a evalua semnificația fiziologică a stenozei arterei coronare. Este cel mai frecvent utilizat în practica clinică pentru evaluarea leziunilor intermediare. Managementul ghidat de FFR la pacienții cu SIHD este utilizat mai des și este acum o recomandare ghid de clasa I sau clasa II.^{79, 109}

În timp ce angiografia invazivă rămâne standardul de aur pentru diagnosticul și evaluarea severității CAD, relația dintre severitatea stenozei angiografice și fluxul sanguin coronar este complexă. Evaluarea acestei semnificații cu o estimare vizuală și/sau de cuantificare a stenozei procentuale de diametru este adesea discordantă cu semnificația fiziologică a acelei leziuni, indiferent dacă este evaluată prin teste de stres neinvazive sau FFR.¹¹⁰

Există o relație aproape liniară între presiunea de perfuzie și fluxul sanguin atunci când rezistența coronariană este minimizată (cu vasodilatație farmacologică) în intervalul fiziologic al tensiunii arteriale.^{111, 112} FFR miocardic este definit ca raportul dintre fluxul sanguin maxim și miocardul subțins în prezența unei stenoze date, comparativ cu debitul maxim dat fiind absența acestei stenoze. FFR miocardic este măsurat folosind un fir coronarian sensibil la presiune cu doi traductoare de presiune hemodinamică. Acest fir este plasat astfel încât traductorul de presiune distal să fie distal de leziune, iar traductorul de presiune hemodinamică proximal să fie proximal de leziune (în aortă). FFR este calculată din presiunea coronariană distală de stenoză denumită P_d și presiunea aortică denumită P_a înregistrată simultan.

MANAGEMENT Inducerea vasodilatației maxime prin hiperemie farmacologică este critică atunci când se evaluează FFR. Abordarea farmacologică standard utilizează adenozină intravenoasă la o doză de 140 g g/kg pe minut. Adenoza este administrată timp de 2 minute, iar valoarea minimă a FFR apare de obicei la scurt timp după debutul hiperemiei la starea de echilibru. FFR este cel mai adesea evaluat folosind o medie de 3 băți care minimizează variabilitatea bății la băți.

PCI ghidată de FFR la pacienții cu boală cardiacă ischemică stabilă

Datele nerandomizate au sugerat rezultate îmbunătățite la pacienții cărora li s-a efectuat PCI ghidată de FFR în comparație cu luarea deciziilor ghidată de angiografie.¹¹³⁻¹¹⁷ Mai mult decât atât, încorporarea FFR comparativ cu utilizarea angiografiei singură a părut a fi asociată cu un număr redus de stenturi plasate, o rată mai mică de MACE și costuri mai mici.¹¹⁸ Aceste studii clinice au sugerat, de asemenea, că amânarea PCI pe baza unui FFR mai mare de 0,8 este sigură.

Utilizarea FFR a fost testată în studii clinice controlate randomizate suplimentare. Evaluarea de rutină a firului de presiune influențează strategia de management la angiografia coronariană pentru diagnosticarea durerii toracice? Studiul clinic (RIPCORDER) a fost proiectat prospectiv pentru a evalua dacă măsurarea FFR în timpul angiografiei coronariene de diagnostic ar fi asociată cu deciziile de management în comparație cu evaluarea angiografică.¹¹⁹ În acest studiu, 200 de pacienți cu angină cronică stabilă au fost randomizați în 10 centre din Regatul Unit. RIPCORDER a demonstrat că planul de management, adică dacă pacienții au fost îndrumați către terapie medicală PCI sau CABG, sa schimbat în 26% din populație. Rezultate similare au fost observate într-un registru francez.¹²⁰

Stenozele arterei coronare care au o severitate angiografică intermediară nu sunt adesea semnificative din punct de vedere hemodinamic. Studiul Amânarea intervenției coronariene percutanate (DEFER) sugerează că amânarea intervenției în leziunile care sunt de severitate intermediară și au valori FFR mai mari de 0,75 este sigură.¹²¹ În acest studiu clinic, 325 de pacienți au fost randomizați la ICP amânat sau imediat. În brațul PCI imediat, toți pacienții au suferit PCI independent de valoarea FFR. Acei pacienți randomizați în cohorta de amânare au suferit PCI numai dacă valoarea FFR a fost mai mică de 0,75. Amânarea PCI la pacienții cu FFR mai mare de 0,75 nu a fost asociată cu rate mai mari de deces și IM la 5 ani. Rata anuală de deces sau IM în rândul pacienților cu leziuni nesemnificative funcțional a fost mai mică de 1% pe an. DEFER sugerează că intervenția într-o leziune funcțional nesemnificativă nu a beneficiat pacientului în ceea ce privește simptomele sau rezultatele. În plus, pacienții cu risc crescut de deces sau rata IM sunt cei cu o anomalie semnificativă funcțional, identificată printr-un FFR mai mic de 0,75, ceea ce este în concordanță cu observațiile anterioare cu studii imagistice de perfuzie miocardică (MPI).¹²²⁻¹²⁵

Studiile clinice Rezerva de flux fracționar versus angiografia pentru ghidarea PCI la pacienții cu boală coronariană multivasală (FAME-1 și FAME-2) au furnizat date suplimentare care susțin utilizarea de rutină a FFR la pacienții selectați supuși angiografiei coronariene.¹²⁶⁻¹²⁷ Ambele studii au demonstrat superioritatea PCI ghidată de FFR față de angiografie, cu o reducere de aproximativ 30% a obiectivului primar. FAME-1 a randomizat 1005 pacienți cu boală multivasală într-un mod 1:1 la PCI ghidată de angiografie sau FFR. Pacienții ghidați de angiografie au primit mai multe stenturi și mai multe substanțe de contrast, iar procedura a fost asociată cu costuri mai mari de îngrijire. În FAME-1, ghidarea FFR a avut rate mai scăzute ale compozitului de deces, IM nonfatal și revascularizare repetată față de îngrijirea obișnuită (13,2% vs 18,3%; $p = 0,02$). Diferența

dintre acest compozit a fost determinată de reducerea numerică atât a revascularizării repetate, cât și a ratelor IM nefatale în grupul FFR. Ratele de mortalitate au fost similare între cele două brațe de studiu. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește lipsa de angină la urmărire. Aproximativ 40% din leziunile evaluate nu au fost semnificative din punct de vedere hemodinamic și, prin urmare, PCI a fost amânată. Datele de la FAME-1 sugerează că ar trebui tratați 20 de pacienți cu FFR pentru a preveni un eveniment cardiovascular advers în urmărire.

FAME-2 pacienți randomizați cu CAD stabilă la care cel puțin o stenoză a fost semnificativă funcțional ($FFR < 0,8$). Acești pacienți au fost repartizați aleatoriu la PCI ghidat de FFR plus terapie medicală disponibilă sau cea mai bună terapie medicală disponibilă singură. Pacienții la care toate leziunile evaluate au avut o valoare FFR mai mare de 0,8 au fost înscrși într-un registru și au primit, de asemenea, terapie medicală bazată pe ghiduri. Ca și în FAME-1, obiectivul final compozit primar a fost decesul, IM sau revascularizarea urgentă. Comitetul de monitorizare a datelor a oprit recrutarea după înrolarea a 1220 de pacienți, deoarece au existat diferențe semnificative între grupuri în procentul de pacienți care au avut un obiectiv primar. Obiectivul primar compozit a apărut la 4,3% în grupul PCI și 12,7% în grupul cu terapie medicală (HR, 0,32; 95% CI, 0,19-0,53; $p < 0,001$). Această diferență a fost determinată de o rată mai mică de revascularizare urgentă în grupul PCI (1,6% vs 11,1%; $p < 0,001$). Un număr semnificativ dintre aceste revascularizări repetate au fost pentru indicații urgente și au fost fie determinate de IM, fie de dovezi de ischemie. Pacienții alocați registrului au avut o frecvență la fel de scăzută a obiectivului primar. Indicațiile comune pentru utilizarea FFR sunt rezumate în [Caseta 23.2](#).

Utilizarea FFR în SCA rămâne controversată. Acest lucru este parțial determinat de preocupările cu privire la validitatea diagnostică a FFR la pacienții cu SCA. Vasodilatația farmacologică este redusă în artera vinovată la pacienții cu SCA din cauza obstrucției microvasculare. Acest lucru ar duce probabil la o rată fals-negativă inacceptabil de mare și, astfel, la fals linișterea valorilor FFR în nava vinovată.¹²⁸ Cu toate acestea, studiile sunt în desfășurare pentru a evalua utilitatea clinică a FFR în vasul nevinovat. Studiul clinic rezerve fracționale de flux vs angiografia în ghidarea managementului pentru optimizarea rezultatelor în infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (FAMOUS-NSTEMI) a fost un studiu randomizat multicentric care utilizează managementul de rutină ghidat de FFR în comparație cu managementul standard

CASETA 23.2 Indicații comune de rezervă fracțională de flux (FFR)¹⁰⁹

Adoptarea FFR este o recomandare de clasa I (nivel de evidență A) - atunci când dovezile anterioare de ischemie nu sunt disponibile. PCI ghidată de FFR este o recomandare de clasa IIa (nivel de evidență B) la pacienții cu boală coronariană multivasală (CAD).

Atunci când pacienții cu o probabilitate mare pretest de CAD sunt îndrumați pentru angiografie coronariană invazivă precoce, utilizarea FFR are o recomandare de clasa 1 (nivel de evidență C).

FFR trebuie luată în considerare pentru stratificarea riscului în rândul pacienților cu diagnostic neconcludent la testarea neinvazivă sau când există rezultate contradictorii din diferite modalități (clasa IIa, nivelul de evidență C).

Revascularizarea coronariană a leziunilor intermediare la pacienții fără ischemie și cu un $FFR > 0,8$ nu este recomandată (recomandare clasa III, nivel de evidență B).

strategii la pacienții cu SCA.¹²⁹ Rezultatul primar a comparat frecvențele și diferențele într-o proporție de pacienți alocați managementului medical. Decizia inițială de tratament a fost luată după angiografia coronariană, dar înainte de măsurarea FFR. Pe baza rezultatelor FFR, a existat o proporție mai mare de pacienți tratați medical în grupul FFR comparativ cu grupul ghidat de angiografie (22,7 vs 13,2%; $p = 0,02$). Deși nu a fost alimentat adecvat pentru evenimentele clinice, nu a existat nicio diferență în ratele MACE între cele două grupuri, iar costurile au fost similare.¹³⁰

Evoluția tehnologiei PCI

A existat o inovație continuă și rapidă în tehnologia dispozitivelor de la inventarea angioplastiei cu balon coronarian în toamna anului 1977. Aceste progrese au condus la îmbunătățirea siguranței, eficacității și durabilității PCI. Răspunsul vasului la umflarea balonului de înaltă presiune sau la desfășurarea stentului a fost studiat pe larg și, în general, are ca rezultat perturbarea endoteliului, inflamația vasculară și întinderea medială care duce la lezarea celulelor musculare netede vasculare. Acest răspuns la leziunile vaselor cuplate cu factorii de risc clinici duce la complicații clinice semnificative, inclusiv tromboza stentului și restenoza. Inovația în proiectarea stentului și îmbunătățirile abordării tehnice se traduc într-un profil de siguranță îmbunătățit pentru PCI.

Angioplastia cu balon simplu (POBA) a revoluționat abordarea de a trata pacienții cu CAD obstructivă. Cu toate acestea, aceste proceduri timpurii au fost limitate. Angioplastia cu balon a fost asociată atât cu o închidere acută a vasului foarte mare, determinată de reful elastic precoce și tromboză, cât și cu restenoză în primele 6 luni după procedură. Ratele de restenoză și închiderea târzie a vaselor au fost excepțional de ridicate în era angioplastiei cu balon timpuriu. Stenturile coronariene au fost concepute pentru a depăși refulul acut al vasului și pentru a îmbunătăți permeabilitatea vasului. Schela stentului a fost proiectată pentru a etanșa clapele de disecție și pentru a oferi o rigiditate îmbunătățită a vasului pentru a preveni atât refulul timpuriu, cât și cel târziu. WALLSTENT a fost o structură din plasă de sârmă din oțel inoxidabil cu autoexpansiune și a fost primul stent coronarian implantat într-o arteră coronară umană în 1986.¹³¹ Acest stent a fost foarte dificil de administrat și, prin urmare, a fost limitat pentru aplicarea intervenției coronariene. Următorul stent și primul stent aprobat pentru utilizare de Food and Drug Administration (FDA), a fost stentul Palmaz-Shatz (Johnson & Johnson) în 1987. Spre deosebire de WALLSTENT, acest stent a fost pe o platformă de livrare a stentului extensibil cu balon și a fost folosit frecvent la începutul anilor 1990. De la înființare, a existat o proliferare de noi platforme de stent. În general, stenturile coronariene reduc reful elastic precoce și restenoza în comparație cu angioplastia cu balon. Două studii clinice randomizate la scară largă au stabilit superioritatea stenturilor metalice goale (BMS) față de POBA.¹³²⁻¹³³ Limitele majore ale acestor platforme timpurii de stent au fost natura voluminoasă a platformelor, provocarea tehnică asociată cu livrarea și ratele foarte mari de tromboză acută și subacută a stentului. În următorii câțiva ani, utilizarea stenturilor coronariene a crescut substanțial, astfel încât până în 2000 stenturile au fost utilizate în peste 85% din toate procedurile PCI.

În experiența timpurie cu BMS, tromboza acută a stentului a apărut mai frecvent decât se anticipa. Utilizarea terapiei antiplachetare duale și dimensionarea adecvată a stenturilor și desfășurarea stenturilor sub presiune ridicată a redus riscul de tromboză acută a stentului în mod substanțial prin limitarea ratei de malapunere și subexpansiune. Factorul limitator major pentru

BMS, chiar și astăzi, este că ratele de restenoză în stent se apropie de 20% până la 30%.

Materialul și designul stentului au suferit perfecționări substanțiale în ultimii ani¹³⁴ (Tabelul 23.4). Stenturile timpurii au fost compuse din oțel inoxidabil deoarece este inert din punct de vedere biologic. Mai recent, aliajele de cobalt-crom au înlocuit oțelul cu colorant, ceea ce permite suporturi semnificativ mai subțiri, fără a compromite rezistența radială. Stenturile din cobalt-crom, în general, sunt mai ușor de urmărit și mai livrabile decât prototipurile anterioare. Iterațiile recente includ aliaje de platină-crom, care permit forme chiar mai subțiri, păstrând în același timp radiopacitatea și rezistența radială ridicate.

DES au avansat substanțial domeniul prin reducerea ratei restenozei în stent. Cu toate acestea, abordările inițiale pentru acoperirea stenturilor cu compuși precum aur, diamant, fosforilcolină și heparină pentru a limita inflamația, activarea trombocitelor, tromboza și proliferarea celulelor musculare netede vasculare nu au avut succes. Abia când BMS-urile au fost acoperite cu agenți antiproliferativi specifici, cum ar fi sirolimus sau paclitaxel, s-a realizat un beneficiu clinic în limitarea restenozei în stent.¹³⁵⁻¹³⁸








Sirolimus este un compus imunosupresor care acționează prin inhibarea receptorului țintei mamiferelor a rapamicinei (mTOR), ceea ce are ca rezultat încetarea progresiei ciclului celular în faza tardivă de la G1 la S și astfel inhibă proliferarea celulelor musculare netede vasculare.¹³⁵ Paclitaxelul inhibă proliferarea și migrarea celulelor prin perturbarea eliberării microtubulilor celulare.¹³⁹

În general, acești agenți antiproliferativi sunt încorporați în polimer și acoperiți pe suprafața stenturilor intracoronare. Cinetica de eluție permite agentului antiproliferativ să elueze lent în decurs de zile până la câteva săptămâni după desfășurare. Datele inițiale ale studiului controlat randomizat au demonstrat o reducere semnificativă a formării neointimei și o permeabilitate îmbunătățită a vaselor pe parcursul unui an de urmărire. Similar cu rezultatele timpurii BMS, au existat semnale că plasarea DES a fost asociată cu risc crescut de tromboză a stentului. Aceste rapoarte timpurii¹⁴⁰ au fost confirmate de registre mai mari.¹⁴¹ Mecanismul trombozei în stent este legat de endotelizarea întârziată din cauza fie prezenței agenților antirestenotici și/sau unei reacții de hipersensibilitate la polimer. Cu un design îmbunătățit al stentului, polimeri și -conformitatea cu terapia antiplachetă duală pe termen lung, riscul de tromboză a stentului, inclusiv tromboza stent foarte tardivă, a scăzut substanțial în timp.

Platformele DES mai noi includ agenți antiproliferativi modificați, inclusiv everolimus (PROMUS Element, Boston Scientific; Xience V, Abbot Vascular) și zotarolimus (Endeavour and Resolute, Medtronic). Everolimus este un derivat al sirolimus și inhibă în mod similar mTOR. În general, platformele de stent cu eluție de everolimus sunt superioare ca siguranță și eficacitate în comparație cu DES de prima generație.¹⁴²⁻¹⁴⁴ O meta-analiză a 11 studii randomizate controlate care compară stenturile cu eluție de everolimus cu sirolimus au demonstrat o reducere atât a trombozei clare a stentului, cât și nevoia de revascularizare repetată, favorizând platformele de stenturi cu eluție de everolimus. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește riscul de IM sau mortalitate cardiovasculară.¹⁴⁵

Aplicațiile viitoare pentru platforme inovatoare de livrare a medicamentelor sau a stenturilor includ livrarea direcțională a medicamentelor, polimerii biodegradabili și platformele de stent biodegradabile. Au fost dezvoltate platforme de stenturi cu eliberare direcțională a medicamentului astfel încât agentul antiproliferativ să fie acoperit numai pe suprafața abluminală a stentului, lăsând astfel suprafața luminală ca

TABEL 23.4 Stenturi

disponibile	CYPHER	TAXUS EXPRESS	EFORT	HOTARAT	XIENCE V	ELEMENT PROMUS	BIOMATRIX
Producător	Cordis	Boston Scientific	Medtronic	Medtronic	Abbott Vascular	Boston Scientific	Biosenzori
Platformă	Bx-Velocity		Șofer	Șofer	Viziune	Omega	Gazelă
Proiecta	Express						
							
Material	SS	SS	MP35N CoCr	MP35N CoCr	L605 CoCr	PtCr	SS
Grosimea barelor (g m)	140	132	91	91	81	81	112
Polimeri	PEVA, PMBA	SIBS	PC	BioLinx	PBMA, PVDF-HFP	PBMA, PVDF-HFP	PLA
Grosimea polimerului (g	12,6	16	4,1	4,1	7,6	6	10
Medicament	Sirolimus	Paclitaxel	Zotarolimus	Zotarolimus	Everolimus	Everolimus	Biolimus
Concentrația medicamentului (g/	140	100	100	100	100	100	156
Eliberarea medicamentului în 4 săptămâni (%)	80	< 10	100	70	80	80	45
Pierdere tardivă de lumen (mm) *	0,17 ¹³⁷	0,39 ¹³⁸	0,61 ¹⁴⁸	0,27 ¹⁴⁹	0,16 ¹⁴²	0,15 ¹⁵⁰	0,13 ¹⁵¹

* Pierdere tardivă de lumen variază în funcție de populația din studiu, momentul angiografiei și epoca studiului. Valorile sunt doar orientative, bazate pe studiile pivot (la care se face referire) ale acestor stenturi.

CoCr, Cobalt-crom; HFP, hexafluoropropilenă; PC, fosforilcolină; PEVA, polietilenă-co-vinil acetat; PLA, acid polilactic; PMBA, poli (metacrilat de n-butil); PtCr, platină-crom; PVDF, fluorură de poliviniliden; SIBS, poli (stiren-b-izobutilen-b-stiren); SS, oțel inoxidabil.

(De la Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Stenturile coronariene: dezvoltare istorică, starea actuală și direcții viitoare. Br Med Bull . 2013;106:193-211.)

metal nu sau pentru o strategie alternativă de acoperire pentru a îmbunătăți endotelizarea sau a preveni aderența trombocitelor. Există foarte puține platforme de stent care utilizează această strategie. Polimerii biodegradabili oferă multe beneficii potențiale în comparație cu platformele DES convenționale. În general, eliberarea medicamentului are loc în timpul degradării polimerului. Odată ce medicamentul este complet eluat și polimerul complet degradat, rămâne doar o platformă BMS. Există mai multe platforme de stent care utilizează polimeri biodegradabili. Stent-ul polimer biodegradabil disponibil în prezent pentru utilizare în Statele Unite este stentul Synergy (Boston Scientific).

Au existat cercetări și dezvoltare extinse dedicate schelelor de stent bioresorbabile.¹⁴⁶ Stenturile metalice cu eluție medicamentoasă, deși foarte eficiente, sunt asociate cu endotelizarea incompletă, hipersensibilitatea polimerilor, neoateroscleroza și fracturile stentului. Mai mult, rata de defectare a navei țintă variază între 2% și 4% anual. Schelele complet bioresorbabile au fost proiectate pentru a oferi suport mecanic și livrarea medicamentelor, urmate de bioresorbția completă a schelei și revenirea completă la structura și funcția vasculară. Aceste caracteristici de design au fost o încercare de a îmbunătăți actualele platforme metalice DES. Prin urmare, scopul a fost de a oferi rezultate similare pe un an în comparație cu DES-urile metalice contemporane, cuplate cu rezultate îmbunătățite pe termen lung. Beneficiile și limitările percepute ale platformelor de stent bioresorbabile sunt prezentate în [Caseta 23.3](#). Platforma prototipului de stent bioresorbabil este stentul Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) (Abbott Vascular). Bioresorbția completă este necesară pentru a recupera complet structura și funcția vasculară. Deși rata de resorbție variază în funcție de platforma stentului, medicament

eluția are loc de obicei peste aproximativ 3 luni și bioresorbția are loc peste 12 până la 36 de luni. BVS este asociată cu o creștere atât a zonelor laminei elastice interne, cât și externe și a zonei lumenului vaselor pe o perioadă de 12 până la 18 luni. Structurile polimerice sunt în cele din urmă înlocuite cu collagen și celule musculare netede vasculare, care se retrag în timp. În general, există o remodelare expansivă asociată cu plasarea stentului bioresorbabil. Registrul și datele din studiiile randomizate controlate cu Absorb demonstrează că revenirea vasomotoiei, creșterea lumenului și remodelarea adaptativă expansivă sunt observate până în anul 1, cu resorbția completă a scheletului până în anul 3.¹⁴⁶ Datele din studiile controlate randomizate ale Absorb BVS comparativ cu Xience DES demonstrează că Absorb a fost neinferior pentru obiectivul principal de eșec al leziunii țintă la 1 an. În registrele timpurii a existat un semnal pentru o rată mai mare a trombozei de schele cu Absorb în comparație cu ratele istorice folosind platformele DES contemporane.¹⁴⁷ Cel mai mare risc a apărut în primele 30 de zile după implantare și în vasele mici (< 2,5 mm, estimare vizuală). Stenturile de ultimă generație complet bioabsorbabile sunt în curs de dezvoltare cu scopul de a reduce substanțial diametrul suportului pentru a îmbunătăți profilul schelei și a reduce riscul de tromboză a stentului.

CONCLUZII

În ciuda progreselor majore în terapiile medicale, pacienții - continuă să aibă simptome reziduale și risc cardiovascular și, astfel, revascularizarea coronariană rămâne o componentă esențială a managementului pentru mulți. Utilizarea unei echipe cardiace multidisciplinare pentru a facilita luarea deciziilor cu privire la metoda de revascularizare coronariană este de preferat, mai ales în situația fie cu risc clinic ridicat, fie cu CAD avansată/complexă. Ameliorarea simptomelor rămâne un beneficiu central al revascularizării coronariene la pacienții cu SIHD. Există date solide care sugerează că PCI îmbunătățește QoL la pacienții selectați corespunzător. CABG este, de asemenea, foarte eficientă în îmbunătățirea QoL, deși în comparație cu PCI, QoL se îmbunătățește mai devreme după PCI decât CABG. Cu toate acestea, acest beneficiu se atenuează și CABG este superior PCI în reducerea anginei și îmbunătățirea QoL la 1 an la pacienții cu CAD multivasale complexe. Există mai puține date care demonstrează că revascularizarea coronariană reduce decesul și IM nonfatal la pacienții cu risc scăzut. Este în general acceptat că revascularizarea coronariană la pacienții cu risc clinic mai mare este adecvată și reduce riscul viitor. Ipoteza sarcinii ischemice postulează că revascularizarea coronariană va îmbunătăți ratele de supraviețuire fără evenimente în rândul pacienților cu ischemie inițială ridicată. Acest lucru este în prezent testat în studiul clinic ISCHEMIA. CABG este, în general, preferată la pacienții cu CAD avansat, așa cum este evaluat prin scorul SYNTAX inițial, în boala principală stângă neprotejată cu un scor SYNTAX mai mare de 32, la pacienții cu diabet zaharat și CAD multivasale și printre pacienții cu cardiomiopatie ischemică. PCI este, în general, preferată la pacienții care urmează un SCA cu CAD cu unul sau două vase, la pacienții cu risc clinic avansat sau fragilitate, care este asociat cu un risc postoperator foarte mare, și la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală bypass anterioară. Managementul ghidat de FFR la pacienții cu SIHD este utilizat cu o frecvență crescută și este recomandat de ghidurile de practică. Când există incertitudine cu privire la severitatea

CASETA 23.3 Mecanisme care pot reduce evenimentele foarte tardive cu schele bioresorbabile vasculare (BRS)

Restabilirea pulsilității ciclice și a vasomotoiei normale Normalizarea efortului de forfecare și a deformării ciclice Restabilirea curburii normale a vaselor Risc redus de reacții polimerice foarte tardive Evitarea/rezolvarea malpoziției stentului Evitarea/rezolvarea fracturilor de strut întârziate Neoateroscleroza redusă Deblocarea formei plăcilor laterale (regresiune placică) peste ramuri laterale.

Avantajele BRS vasculare

Deschide ramurile laterale acoperite, restabilind accesul Evită învelișul metalic complet, restabilind opțiunile chirurgicale de bypass tardiv Permite tratamentul restenozei în stent fără a necesita un strat de metal suplimentar permanent Facilitează urmărirea imagistică neinvazivă fără artefacte. Se adresează dorințelor medicului și pacientului de a evita un implant permanent

Dezavantajele BRS-urilor vasculare de prima generație Unele dispozitive necesită depozitare la rece și tehnici specifice de desfășurare

Bare mai groase/mari late cu profil de încrucișare mai mare (mai dificil de livrat)

O atenție sporită acordată tehnicii procedurale este necesară. Riscuri mai mari de fractură acută a suportului în comparație cu stenturile metalice cu eliberare de medicament Demontarea schelei intraluminală Rate timpurii mai mari de tromboză a schelei și infarct miocardic legat de vasul țintă, în special în vasele mici

leziunii sau când pacienții nu au fost supuși testelor de stres preprocedurale, FFR este foarte adesea informativ și adecvat. Progresele majore pe termen scurt pentru

pacienții cu SIHD cronică va fi progresul continuu al procedurilor complexe de artere coronare, inclusiv CTO PCI, precum și introducerea platformelor de stent bioresorbabile.

Referințe

- Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Angioplastia primară versus terapia trombolitică intravenoasă pentru infarctul miocardic acut: o revizuire cantitativă a 23 de studii randomizate, *Lancet* 361:13-20, 2003.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 130:e344-e426, .
- Membrii C, Gibbons RJ, Abrams J, și colab.: ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina-articol rezumat: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitete on the Management of Patients with Chronic Stable Angina), *Circulation* : 8, 29107
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of American Medical Association Asociația Asistentelor Cardiovasculare, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *Circulație* 126:e354-e471, 2012.
- GROUP CRW, Patel MR, Dehmer GJ, et al.: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Criterii de adevare pentru revascularizarea coronariană: un raport al Grupului operativ privind criteriile de adevare a Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Asociația Americană de Chirurgie și Chirurgie Inimii, Asociația Americană de Chirurgie Toracică, Asociația Americană de Chirurgie Toracică, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară: Aprobată de Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea de Insuficiență Cardiacă din America și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, *Circulation* 119:1330-1352, 2009.
- Ma J, Ward EM, Siegel RL, et al.: Temporal trends in mortality in the United States, 1969-2013, *JAMA* 314:1731-1739, 2015.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Actualizarea statisticilor pentru boli de inimă și accident vascular cerebral-2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 131:e29-e322, 2015.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al.: Explicarea scăderii deceselor din SUA din cauza bolii coronariene, 1980-2000, *N Engl J Med* 356:2388-2398, 2007.
- Steg PG, Greenlaw N, Tendera M și colab.: Prevalența simptomelor anginoase și a ischemiei miocardice și efectul lor asupra rezultatelor clinice la pacienții ambulatori cu boală coronariană stabilă: date din Registrul Internațional Observational CLARIFY. *JAMA Intern Med* 174:1651-1659, 2014.
- Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, și colab.: O viziune contemporană a ceterizării cardiace de diagnostic și a intervenției coronariene percutanate în Statele Unite: un raport de la CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011, *J Am Coll Cardiol* 60:2017-22013.
- Fihn SD, Blankenship J. Angiografie și intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici, *J Am Coll Cardiol* 64:1929-1949, 2014.
- Epstein AJ, Polsky D, Yang F și colab.: Tendințe de revascularizare coronariană în Statele Unite, 2001-2008, *JAMA* 305:1769-1776, 2011.
- Kim LK, Feldman DN, Swaminathan RV și colab.: Rata intervenției coronariene percutanate pentru gestionarea sindroamelor coronariene acute și a bolii coronariene stabile în Statele Unite (2007 până în 2011), *Am J Cardiol* 114:1003-1010, 2014.
- Chan PS, Patel MR, Klein LW, et al.: Appropriateness of percutaneous coronary intervention, *JAMA* 306:53-61, 2011.
- Bradley SM, Bohn CM, Malenka DJ și colab.: Tendințe temporale în adevarea intervenției coronariene percutanate: perspective din Programul de evaluare a rezultatelor clinice, *circulație* 132:20-26, 2015.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al.: Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting? *J Am Coll Cardiol* 62:1915-1921, 2013.
- Park MW, Seung KB, Kim PJ și colab.: Rate de intervenție coronariană percutanată pe termen lung și predictorii independenți asociați pentru progresia leziunilor coronariene nevinovate neintervențate, *Am J Cardiol* 104:648-652, 2009.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.: Un studiu prospectiv de istorie naturală a sclerozei arterosclerozei coronariene, *N Engl J Med* 364:226-235, 2011.
- Alexander JH, Smith PK: Coronary-artery bypass grafting, *N Engl J Med* 374:1954-1964, 2016.
- ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S și colab.: Tendințe în grefarea de bypass coronarian izolat: o analiză a bazei de date de chirurgie cardiacă pentru adulți a Societății de Chirurgii Toracici, *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:273-281, 2012.
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA, și colab.: Adoptarea și eficacitatea grefei interne a arterei mamare în chirurgia de bypass a arterei coronare printre beneficiarii Medicare, *J Am Coll Cardiol* 63:33-39, 2014.
- Tabata M, Grab JD, Khalpey Z, și colab.: Prevalența și variabilitatea utilizării grefei de artere mamare interne în chirurgia contemporană de bypass de artere coronare multivasale: analiza bazei de date cardiace naționale a Societății Chirurgilor Toracici, *Circulation* 120:935-940, 2009.
- Kelly R, Buth KJ, Legare JF: Grefa de arteră toracică internă bilaterală este superioară altor forme de grefare arterială multiplă în furnizarea de beneficii de supraviețuire după intervenția chirurgicală de bypass coronarian, *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:1408-1415, 2012.
- Suma H, Tanabe H, Takahashi A, și colab.: 20 de ani de experiență cu grefa de arteră gastroepiploică pentru CABG, *Circulation* 116:1188-1191, 2007.
- Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, et al.: The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years, *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:981-989, 1998.
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Butte B, și colab.: Evaluarea longitudinală a funcției neurocognitive după intervenția chirurgicală de bypass coronarian, *N Engl J Med* 344:395-402, 2001.
- Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al.: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery, *N Engl J Med* 361:1827-1837, 2009.
- Hlatky MA, Bacon C, Boothroyd D, și colab.: Funcția cognitivă la 5 ani după randomizare la angioplastie coronariană sau chirurgie de grefă de bypass coronarian, *Circulation* 96:II-11-14, 1997, discuție II-5.
- Kulik A, Ruel M, Jneid H, și colab.: Prevenirea secundară după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 131:927-964, 2015.
- Gao G, Zheng Z, Pi Y, et al.: Terapia cu aspirina plus clopidogrel crește permeabilitatea grefei venoase precoce după intervenția chirurgicală de bypass coronarian: un studiu unic, randomizat, controlat, *J Am Coll Cardiol* 56:1639-1643, 2010.
- Deo SV, Dunlay SM, Shah IK și colab.: Terapia antiplachetă dublă după grefa de bypass coronarian : există vreun beneficiu? O revizuire sistematică și meta-analiză, *J Card Surg* 28:109-116, 2013.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, și colab.: Grefa de bypass coronarian fără pompă sau on-pump la 30 de zile, *N Engl J Med* 366:1489-1497, 2012.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D și colab.: Effects of off-pump and on-pump coronary-bypass bypass grafting at 1 year, *N Engl J Med* 368:1179-1188, 2013.
- Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, și colab.: Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients, *N Engl J Med* 368:1189-1198, 2013.
- Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, și colab.: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 criterii de utilizare adecvate pentru actualizarea axată pe revascularizarea coronariană: un raport al Grupului operativ de criterii de utilizare adecvate a Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societatea pentru Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Angiografie Torovasculară și Asociația Americană de Intervenție Torovasculară. Chirurgie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, *J Am Coll Cardiol* 59:857-881, 2012.
- Fraker Jr TD, Fihn SD, Gibbons RJ, et al.: 2007 actualizare concentrată asupra anginei cronice a ghidurilor ACC/AHA 2002 pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines Writing Group pentru a dezvolta o actualizare concentrată a ghidurilor de stabilire cronică pentru pacienții 200 . angina pectorală, *Circulation* 116:2762-2772, 2007.
- Blankenship J, Naidu SS, Rao SV și colab.: Declarație de consens de experți clinici privind cele mai bune practici în laboratorul de cateterism cardiac: Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, *Catheter Cardiovasc Interv* 80:456-464, 2012.
- Wijesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM și colab.: Meta-analiză: efectele intervenției coronariene percutanate versus terapia medicală asupra ameliorării anginei, *Ann Intern Med* 152:370-379, 2010.
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM și colab.: Chirurgia de bypass a arterei coronare în comparație cu intervențiile coronariene percutanate pentru boala multivasală: o analiză în colaborare a datelor individuale ale pacienților din zece studii randomizate, *Lancet* 373:1190-1197, 2009.
- Varnauskas E: Urmărirea de 12 ani a supraviețuirii în studii randomizate de chirurgie coronariană europeană, *N Engl J Med* 319:332-337, 1988.
- Varnauskas E, Lorimer AR, Karlsson T: Rolul intervenției chirurgicale precoce după infarctul miocardic. European Coronary Surgery Bypass Group, *Br J Clin Pract* 46:238-242, 1992.
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN și colab.: Beneficiul terapiei invazive timpurii în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate contemporane, *J Am Coll Cardiol* 48:1319-1325, 2006.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC și colab.: Rezultatul pe șapte ani în studiul RITA-2: angioplastie coronariană versus terapie medicală, *J Am Coll Cardiol* 42:1161-1170, 2003.
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P: O comparație a angioplastiei cu terapie medicală în tratamentul bolii coronariene cu un singur vas. Veterans Affairs ACME Investigators, *N Engl J Med* 326:10-16, 1992.
- Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP și colab.: O meta-analiză a trialurilor controlate randomizate care compară grefa de bypass coronarian cu angioplastie coronariană transluminală percutanată: rezultate de la unu la opt ani, *J Am Coll Cardiol* 41:1293-1304, 2003.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.: Terapia medicală optimă cu sau fără PCI pentru boala coronariană stabilă, *N Engl J Med* 356:1503-1516, 2007.
- Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, et al.: The truth and consequences of the COURAGE trial, *J Am Coll Cardiol* 50:1598-1603, 2007.
- Steinberg KA, Steg PG, Bhatt DL și colab.: Comparații ale terapiilor recomandate de ghid la pacienții cu boală coronariană documentată cu intervenție coronariană percutanată versus bypass coronarian versus numai terapie medicală (din Registrul internațional REACH), *Am J Cardiol* 99:1212-1202715.
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ și colab.: Valoarea prognostică incrementală a tomografiilor computerizate cu emisie de foton unic cu perfuzie miocardică pentru predicția morții cardiace: -stratificare diferențială pentru riscul de deces cardiac și infarct miocardic, *Circulation* 97:535-543, 1998.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, și colab.: Comparație a beneficiului de supraviețuire pe termen scurt asociat cu revascularizare în comparație cu terapia medicală la pacienții fără boală coronariană anterioară supuși tomografiilor computerizate cu perfuzie miocardică de stres cu emisie de foton unic, *Circulation* 107:2900-2907, 2003.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ și colab.: Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: rezultate din substudiu nuclear trial Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), *Circulation* 117:1283-1291, 2008.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, și colab.: A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease, *N Engl J Med* 361:2538-2547, 2009.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T și colab.: Asociația troponinei T detectată cu un test extrem de sensibil și structura cardiacă și riscul de mortalitate în populația generală, *JAMA* 304: 2503-2512, 2010.
- Supraviețuirea la nesprețea anii în studiul randomizat al Administrației Veteranilor de intervenție chirurgicală de bypass coronarian pentru angina pectorală stabilă: Grupul de Studii Cooperativ de Chirurgie de Bypass Artery Coronar al Administrației Veteranilor, *N Engl J Med* 311:1333-1339, 1984.
- Studiu de chirurgie coronariană (CASS): un studiu randomizat al intervenției chirurgicale de bypass a arterei coronare. Date de supraviețuire, *Circulation* 68:939-950, 1983.
- Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV și colab.: Efectul completității revascularizării asupra rezultatului pe termen lung al pacienților cu boală a trei vase supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian. Un raport din Registrul Studiului de Chirurgie de Arterei Coronare (CASS), *Circulation* 86:446-457, 1992.
- van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA și colab.: Efectul completității revascularizării asupra supraviețuirii fără evenimente la un an în studiul ARTS, *J Am Coll Cardiol* 39:559-564, 2002.
- Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, și colab.: Rezultate de cinci ani după stent coronarian versus bypass chirurgical pentru tratamentul bolii multivasale: analiza finală a studiului randomizat Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS), *J Am Coll Cardiol* 46:575-581, 2005.
- Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ și colab.: Urmărirea de cinci ani a studiului de medicină, angioplastie sau chirurgie (MASS II): un studiu clinic controlat randomizat de 3 strategii terapeutice pentru boala coronariană multivasală, *Circulation* 115:1082-1089, 2007.
- Booth J, Clayton T, Pepper J și colab.: Studiu randomizat, controlat al intervenției chirurgicale de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutanată la pacienții cu boală coronariană multivasală: urmărirea pe șase ani din Stent or Surgery Trial (SoS), *Circulation* 118:381-388, 2008.
- Daemen J, Boersma E, Flather M și colab.: Siguranța și eficacitatea pe termen lung a intervenției coronariene percutanate cu stenting și bypass coronarian pentru boala coronariană multivasală: o meta-analiză cu date de 5 ani la nivel de pacient din studiile ARTS, ERACI-II, MASS-II și *Circulation* - 1461:1461 2008.
- Hannan EL, Racz MJ, Walford G, și colab.: Rezultatele pe termen lung ale grefei de bypass coronarian versus implantarea de stent, *N Engl J Med* 352:2174-2183, 2005.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP și colab.: Intervenția coronariană percutanată versus grefa de bypass coronarian pentru boala coronariană severă, *N Engl J Med* 360:961-972, 2009.
- Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW și colab.: Grefa de bypass coronarian vs. intervenție coronariană percutanată pentru pacienții cu boală cu trei vase: urmărirea finală pe cinci ani a studiului SYNTAX, *Eur Heart J* 35:2821-2830, 2014.

65. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al.: Comparative effectiveness of revascularization strategies, *N Engl J Med* 366:1467-1476, 2012.
66. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al.: 2011 ACCF/AHA/SCAI Ghid pentru intervenția coronariană percutanată: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, *Circulation* 124:e5174-2061174.
67. Deb S, Wijesundera HC, Ko DT și colabor.: Chirurgia grefă de bypass coronarian vs intervenții percutanate în revascularizarea coronariană: o revizuire sistematică, *JAMA* 310:2086-2095, 2013.
68. Comparația chirurgiei de bypass coronarian cu angioplastia la pacienții cu boală multivasală: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators, *N Engl J Med* 335:217-225, 1996.
69. Group BDS, Frye RL, August P, și colabor.: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala coronariană, *N Engl J Med* 360:2503-2515, 2009.
70. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D și colabor.: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial randomized of different treatment strategies in diabet mellitus tip 2 with stabil ischemic heart disease: impact of treatment strategy on heart mortality and myocardial infarct, *Circulation* 120:2529-20540, 20540.
71. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP și colabor.: Chirurgia de grefă de bypass coronarian versus - intervenția coronariană cutanată la pacienții cu boală cu trei vase și boală coronariană principală stângă: urmărirea pe 5 ani a studiului clinic randomizat SYNTAX, *Lancet* 381:629-638, 220138.
72. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, și colabor.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet, *N Engl J Med* 367:2375-2384, 2012.
73. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA și colabor.: Rezultatul pe termen lung al PCI versus CABG la pacienții diabetici cu insulină și netratați cu insulină: rezultate din studiul FREEDOM, *J Am Coll Cardiol* 64:1189-1197, 2014.
74. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al.: 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Dezvoltat în colaborare cu Asociația Americană pentru Chirurgie Toracică, Society of Cardiovascular Anesthesiologists și Society of Thoracic Surgeons, *J Am Coll Cardiol* 58:e123-e210, 2011.
75. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA și colabor.: Chirurgie de bypass coronarian la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, *N Engl J Med* 364:1607-1616, 2011.
76. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH și colabor.: Chirurgie de bypass coronarian la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, *N Engl J Med* 374(16):1511-1520, 2016.
77. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT și colabor.: Boala cronică de rinichi și boli cardiovasculare în populația Medicare, *Kidney Int Suppl* S24-S31, 2003.
78. Reddan DN, Szczeh LA, Tuttle RH, și colabor.: Boală renală cronică, mortalitate și strategii de tratament printre pacienții cu boală coronariană semnificativă clinic, *J Am Soc Nephrol* 14:2373-2380, 2003.
79. Authors/Task Force Members, Windecker S, Kolh P, et al.: 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) dezvoltat cu Asociația Europeană de Intervenție Cardiovasculară specială (Asociația Europeană de Intervenție Percutană) *Eur Heart J* 35:2541-2619, 2014.
80. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, și colabor.: Revascularizare la pacienții cu boală arterială coronariană multivasală și boală cronică de rinichi: stenturi cu eluție de everolimus versus chirurgie de bypass de artere coronare, *J Am Coll Cardiol* 66:1209-1220, 2015.
81. Vora AN, Dai D, Gurm H, et al.: Tendințe temporale în profilul de risc al pacienților supuși unei intervenții coronariene percutanate: un raport din Registrul CathPCI al Registrului Național de Date Cardiovasculare, *Circ Cardiovasc Interv* 9:e003070, 2016.
82. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A și colabor.: Variație de practică și oportunități ratate pentru fuziunea reper în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: constatări din Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE), *Lancet* 359:373-377, 2002.
83. Topol EJ, Califf RM, Vandormael M și colabor.: Un studiu randomizat al terapiei de reperfuzie tardivă pentru infarctul miocardic acut. Tromboliza în infarctul miocardic-6 Study Group, *Circulation* 85:2090-2099, 1992.
84. Dzavik V, Beanlands DS, Davies RF și colabor.: Efectele angioplastiei coronariene translinale percutanate tardive ale unei artere coronare ocluzate legate de infarct asupra funcției ventriculare stângi la pacienții cu infarct miocardic acut cu undă Q recent (< 6 săptămâni) studiu), *Am J Cardiol* 73:856-861, 1994.
85. Horie H, Takahashi M, Minai K și colabor.: Efectul benefic pe termen lung al reperfuziei tardive pentru infarctul miocardic anterior acut cu angioplastie coronariană transluminală percutanată, *Circulation* 98:2377-2382, 1998.
86. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA și colabor.: Intervenție tardivă după infarct miocardic anterior : efecte asupra dimensiunii ventriculului stâng, funcției, calității vieții și toleranței la efort: rezultate ale Open Artery Trial (Studiul TOAT), *J Am Coll Cardiol* 40:869-876, 2002.
87. Steg PG, Thuaiere C, Himbert D și colabor.: DECOPI (DESobstruction COronaire en Post-Infarctus): un studiu multicentric randomizat de angioplastie a arterei ocluse după infarct miocardic acut, *Eur Heart J* 25:2187-2194, 2004.
88. Cigarroa RG, Lange RA, Hillis LD: Prognostic after acute myocardial infarct in patients with and without residual anterograd coronarian blood flow, *Am J Cardiol* 64:155-160, 1989.
89. Galvani M, Ottani F, Ferrini D și colabor.: Patency of the infarct-related artery and left ventricular function as the major determinants of survival after Q-wave acute myocardial infarct, *Am J Cardiol* 71:1-7, 1993.
90. Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G și colabor.: Efectul permeabilității arterei infarctului asupra prognosticului după infarctul miocardic acut. The Survival and Ventricular Enlargement Investigators, *Circulation* 92:1101-1109, 1995.
91. Puma JA, Sketch Jr MH, Thompson TD și colabor.: Sprijin pentru ipoteza arterei deschise la supraviețuitorii infarctului miocardic acut: analiza a 11.228 de pacienți tratați cu terapie trombolitică, *Am J Cardiol* 83:482-487, 1999.
92. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE și colabor.: Intervenția coronariană pentru ocluzie persistentă după infarct miocardic, *N Engl J Med* 355:2395-2407, 2006.
93. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA și colabor.: Studiu randomizat de intervenție coronariană percutanată pentru ocluzia arterei coronare subacute legate de infarct pentru a obține permeabilitate pe termen lung și a îmbunătăți funcția ventriculară: studiul Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2, *Circulation* 114-204047, 2547.
94. Fefer P, Knudson ML, Cheema AN și colabor.: Perspective actuale asupra ocluziilor totale cronice coronariene : Registrul Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions, *J Am Coll Cardiol* 59:991-997, 2012.
95. Jeroudi OM, Alomar ME, Michael TT, et al.: Prevalența și managementul ocluziilor totale coronariene cronice într-un spital terțiar pentru afacerile veteranilor, *Catheter Cardiovasc Interv* 84:637-643, 2014.
96. Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, și colabor.: A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions, *JACC Cardiovasc Interv* 5:367-379, 2012.
97. Morino Y, Abe M, Morimoto T și colabor.: Predicția încredințării cu succes a firului de ghidare prin ocluzia totală cronică a leziunilor coronariene native în 30 de minute: scorul J-CTO (Registrul CTO multicentric în Japonia) ca instrument de evaluare a dificultății și de evaluare a timpului, *JACC Cardiovasc Interv* 4:213-2111, 213-212.
98. Werner GS, Surber R, Ferrari M și colabor.: Rezerva funcțională a colateralelor care furnizează ocluzii coronariene totale cronice pe termen lung la pacienții fără infarct miocardic anterior, *Eur Heart J* 27:2406-2412, 2006.
99. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, și colabor.: Impactul prognostic al unei ocluzii totale cronice într-o arteră non-infarct-related la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: rezultate de 3 ani din studiul HORIZONS-AMI, *Eur Heart J* 33:768-7725, 20125.
100. Gierlotka M, Tajstra M, Gasior M, și colabor.: Impactul arterei cronice de ocluzie totală asupra mortalității la 12 luni la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST tratați prin intervenție coronariană percutanată (din registrul PL-ACS), *Int J Cardiol* 168:2502-2502.
101. Hoehrs LP, Claessen BE, Elias J, și colabor.: Meta-analiză asupra impactului intervenției coronariene percutanate a ocluziilor totale cronice asupra funcției ventriculare stângi și a rezultatului clinic, *Int J Cardiol* 187:90-96, 2015.
102. Galassi AR, Brilakis ES, Boukhris M, și colabor.: Adeverea revascularizării percutanate a ocluziilor totale coronariene cronice: o prezentare generală, *Eur Heart J* 37:2692-2700, 2016.
103. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, și colabor.: Beneficiile calității vieții ale intervenției coronariene percutanate pentru ocluzii cronice, *Catheter Cardiovasc Interv* 84:629-634, 2014.
104. Hannan EL, Wu C, Walford G și colabor.: Revascularizare incompletă în era stenturilor cu eluție de medicament: impact asupra rezultatelor adverse, *JACC Cardiovasc Interv* 2:17-25, 2009.
105. Head SJ, Mack MJ, Holmes Jr DR, și colabor.: Incidența, predictorii și rezultatele revascularizării incomplete după intervenția coronariană percutanată și bypass-ul arterei coronare: o analiză de subgrup a datelor SYNTAX de 3 ani, *Eur J Cardiothorac Surg* 41:535-541, 2012.
106. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H și colabor.: Rezultate după revascularizarea completă versus incompletă a pacienților cu boală coronariană multivasală: o meta-analiză a 89.883 de pacienți înolați în studii clinice randomizate și studii observaționale, *J Am Coll Cardiol* 62:1421-1431, 2013.
107. Dauerma HL: Reasonable incomplete revascularization, *Circulation* 123:2337-2340, 2011.
108. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A și colabor.: Cuantificarea și impactul bolii coronariene netratate după intervenția coronariană percutanată: scorul SYNTAX rezidual (Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery), *J Am Coll Cardiol* 59:2165-2174, 2012.
109. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.: 2013 ESC ghiduri privind managementul bolii coronariene stabile, *Eur Heart J* 34:2949, 2013.
110. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH și colabor.: PCI ghidat de rezervă de flux fracționat pentru boala arterială coronariană stabilă, *N Engl J Med* 371:1208-1217, 2014.
111. Koolen JJ, Pijls NH: Coronary pressure never lies, *Cathet Cardiovasc Interv* 72:248-256, 2008.
112. Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JJ și colabor.: Baza fiziologică a indicilor hemodinamici coronarieni utilizați clinic, *Circulation* 113:446-455, 2006.
113. Park SJ, Ahn JM, Park GM și colabor.: Tendințe în rezultatele intervenției coronariene percutanate cu incorporarea de rutină a rezervei de flux fracționat în practica reală, *Eur Heart J* 34:3353-3361, 2013.
114. Frohlich GM, Redwood S, Rakhit R și colabor.: Supraviețuirea pe termen lung la pacienții supuși unor intervenții percutanate cu sau fără ghidare prin cablu de presiune intracoronarian sau imagistică ultrasonografică intracoronară: un studiu de cohortă mare, *JAMA Int Med* 174:1360-1366, 2014.
115. Li J, Elrashidi MY, Flammer AJ și colabor.: Rezultatele pe termen lung ale intervenției coronariene percutanate ghidate de angiografie, în practica contemporană, *Eur Heart J* 34:1375-1383, 2013.
116. Depta JP, Patel JS, Novak E și colabor.: Rezultatele stentozelor coronariene deferred revascularization for borderline versus nonborderline fractional flow reserve values, *Am J Cardiol* 113:1788-1793, 2014.
117. Depta JP, Patel JS, Novak E și colabor.: Model de risc pentru estimarea riscului de 1 an de intervenție a leziunii amânate în urma revascularizării amânate după evaluarea rezervei de flux fracționat, *Eur Heart J* 36:509-515, 2015.
118. Di Serafino L, De Bruyne B, Mangiacapra F și colabor.: Rezultatul clinic pe termen lung după intervenția coronariană percutanată fracțională cu rezerva de flux versus angio-ghidată la pacienții cu stenoză intermediară a grefelor de bypass coronarian, *Am Heart J* 166:110-118, 2013.
119. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al.: Evaluarea de rutină a firului de presiune influențează strategia de management la angiografia coronariană pentru diagnosticul durerii toracice? Studiul RIPCORDER, *Circ Cardiovasc Interv* 7:248-255, 2014.
120. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C și colabor.: Impactul rezultat al reclassificării strategiei de revascularizare coronariană cu rezerva de flux fracționat la momentul angiografiei diagnostice: perspective dintr-un mare registru francez de rezervă de flux fracționat multicentric, *Circulation* 129:173-185, 2014.
121. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G și colabor.: Intervenția coronariană percutanată a stenozei nesemnificative funcționale: urmărirea pe 5 ani a studiului DEFER, *J Am Coll Cardiol* 49:2105-2111, 2007.
122. Beller GA, Zaret BL: Contribuții ale cardiologiei nucleare la diagnosticul și prognosticul pacienților cu boală coronariană, *Circulation* 101:1465-1478, 2000.
123. Pavin D, Delonca J, Siegenthaler M, și colabor.: Valoarea prognostică pe termen lung (10 ani) a scintigrafiei miocardice normale cu talu-201 la pacienții cu boală coronariană documentată prin angiografie, *Eur Heart J* 18:69-77, 1997.
124. Lee KL, Pryor DB, Pieper KS și colabor.: Valoarea prognostică a angiografiei cu radionuclizi la pacienții tratați medical cu boală coronariană. O comparație cu variabilele clinice și de cateterism, *Circulation* 82:1705-1717, 1990.
125. Shaw LJ, Iskandrian AE: Valoarea prognostică a perfuziei miocardice cu perfuzie SPECT, *J Nucl Cardiol* 11:171-185, 2004.
126. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, și colabor.: Rezerva de flux fracțională versus angiografia pentru ghidarea intervenției coronariene percutanate, *N Engl J Med* 360:213-224, 2009.
127. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B și colabor.: PCI ghidat de rezerve de flux fracționat versus terapia medicală în boala coronariană stabilă, *N Engl J Med* 367:991-1001, 2012.
128. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, și colabor.: Impactul obstrucției microvasculare asupra evaluării - rezervei de flux coronarian, indicelui rezistenței microcirculatorii și rezervei de flux fracționat după infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, *J Am Coll Cardiol* 64:1894-1904, 2014.
129. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N și colabor.: Rezerva de flux fracționară vs. angiografia în ghidarea managementului pentru a optimiza rezultatele în infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: studiu randomizat British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI, *Eur Heart J* 36:100-111, 2015.
130. Layland J, Rauhalammi S, Watkins S, și colabor.: Evaluarea rezervei de flux fracționat la pacienții cu studiu comparativ recent de infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST cu imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă cu perfuzie de stres 3-T, *Circ Cardiovasc Interv* 8:e002207, 22.
131. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, și colabor.: Stenturi intravasculare pentru a preveni ocluzia și restenoza după angioplastie transluminală, *N Engl J Med* 316:701-706, 1987.
132. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, și colabor.: O comparație a implantării stent-ului extensibil cu balon cu angioplastia cu balon la pacienții cu boală coronariană. Benestent Study Group, *N Engl J Med* 331:489-495, 1994.
133. Fischman DL, Leon MB, Baim DS și colabor.: O comparație randomizată a plasării de stent coronarian și a angioplastiei cu balon în tratamentul bolii coronariene. Stent Restenosis Study Investigators, *N Engl J Med* 331:496-501, 1994.
134. Morton AC, Crossman D, Gunn J: The influence of physical stent parameters upon restenosis, *Pathol Biol (Paris)* 52:196-205, 2004.
135. Poon M, Marx SO, Gallo R, et al.: Rapamicina inhibă migrarea celulelor musculare netede vasculare, *J Clin Invest* 98:2277-2283, 1996.
136. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al.: O comparație randomizată a unui stent cu eluție de sirolimus cu un stent standard pentru revascularizare coronariană, *N Engl J Med* 346:1773-1780, 2002.
137. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, și colabor.: Stenturi cu eluție de sirolimus versus stenturi standard la pacienții cu stenoză într-o arteră coronară nativă, *N Engl J Med* 349:1315-1323, 2003.

138. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, și colab.: Un stent pe bază de polimer, cu eluție de paclitaxel la pacienții cu boală a arterei coronare, *N Engl J Med* 350:221-231, 2004.
139. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, și colab.: Paclitaxelul inhibă proliferarea și migrarea celulelor musculare netede arteriale in vitro și in vivo utilizând administrarea locală de medicamente, *Circulation* 96:636-645, 1997.
140. Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH: Tromboză în stenturile coronariene cu eluție de medicamente: raport de la reuniunea Grupului consultativ de dispozitive medicale pentru sistemul circulator al Centrului de administrare a alimentelor și medicamentelor pentru dispozitive și sănătate radiologică, 7-8 decembrie 2006, *Circulation* 115:2352-20057, 23057.
141. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR și colab.: Stent cu eliberare de medicamente și tromboză coronariană: mecanisme biologice și implicații clinice, *Circulation* 115:1051-1058, 2007.
142. Stone GW, Midei M, Newman W, și colab.: Comparatie între un stent cu eluție de everolimus și un stent cu eluție de paclitaxel la pacienții cu boală coronariană: un studiu randomizat, *JAMA* 299:1903-1913, 2008.
143. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D și colab.: Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: dovezi dintr-o meta-analiză cuprinzătoare a rețelei, *Lancet* 379:1393-1402, 2012.
144. Stone GW, Rizvi A, Newman W, și colab.: Stenturi cu eluție de Everolimus versus paclitaxel în boala arterei coronare, *N Engl J Med* 362:1663-1674, 2010.
145. Park KW, Kang SH, Velders MA, și colab.: Siguranța și eficacitatea stenturilor cu eluție de everolimus versus sirolimus: o revizuire sistematică și meta-analiză a 11 studii randomizate, *Am Heart J* 165, 2013. 241-50.e4.
146. Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, et al.: Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization, *Circulation* 134:168-182, 2016.
147. Raber L, Brugaletta S, Yamaji K, și colab.: Tromboză foarte tardivă a scheletului: imagistica intracoronară și descoperiri histopatologice și spectroscopice, *J Am Coll Cardiol* 66:1901-1914, 2015.
148. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, și colab.: Studiu randomizat, dublu-orb, multicentric al stentului încapsulat cu fosforilcolină cu eluție de zotarolimus Endeavour pentru tratamentul leziunilor arterei coronare native: rezultate clinice și angiografice ale studiului ENDEAVOR-II, *Circulație*, 67, 98-1801.
149. Serruys PW, Silber S, Garg S, și colab.: Comparatie între stenturile coronariene cu eluție de zotarolimus și everolimus, *N Engl J Med* 363:136-146, 2010.
150. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL și colab.: Rezultatele obiectivului primar ale studiului EVOLVE: o evaluare randomizată a unui nou stent coronarian acoperit cu polimer bioabsorbabil, cu eluție de everolimus, *J Am Coll Cardiol* 59:1362-1370, 2012.
151. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, și colab.: Stent cu eluție de biolimus cu polimer biodegradabil versus stent cu eluare de sirolimus cu polimer durabil pentru revascularizare coronariană (LEADERS): un studiu randomizat de non-inferioritate, *Lancet* 372:1163-11173, .



INTRODUCERE, 355

RISC CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL DE TIP 1, 355

RISC CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL MELLITUS DE TIP 2, 355

MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC, 355

Intervenție în stilul de viață, 356
Controlul glucozei, 356 Hemoglobina A_{1c}, 356
Ținte, 356 Agenți de scădere a glucozei, 356

Opțiuni de tratament mai noi, 357 de riscuri cardiovasculare asociate

Hipoglicemie, 358

Scăderea lipidelor, 359

Scăderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă, 360

Terapii pentru creșterea colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, 360

Scăderea tensiunii arteriale, 361

Intervenție farmacologică pentru a

scădea

Tensiunea arterială la pacienții cu diabet zaharat, 361
Terapia antiplachetă la pacienții cu

Diabet, 362

REEVASCULARIZAREA CORONARIANĂ LA PACIENȚI CU CAD ȘI DIABET, 362

TRATAMENT MEDICAL OPTIM VERSUS REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ, 363

Revascularizarea coronariană la

pacienți

cu Diabet, 364
Intervenție coronariană percutanată

cu angioplastie cu balon versus

bypass coronarian la pacienții cu diabet

zaharat, 364
Intervenție coronariană

percutanată

Folosind Stent Bare Metal sau First-Stent cu eliberare de medicamente de generație

Versus bypass arterial coronarian la

pacienții cu diabet zaharat, 364

Stenturi Bare Metal versus Stenturi cu eliberare de medicamente de prima și a doua generație la pacienții cu diabet zaharat, 367

Stenturi cu eliberare de medicamente de a doua generație și schele vasculare bioresorbabile la pacienții cu diabet zaharat, 369

CARACTERISTICI SPECIFICE ALE TERAPIEI DE REVASCULARIZARE LA PACIENȚI CU INSULIN DEPENDENT ȘI CU DIABET NONINSULINO DEPENDENT, 369

LUAREA DECIZIILOR CLINICE LA PACIENȚI CU BOALA MULTIVERSALĂ CU DIABET, 369

REFERINȚE, 370

INTRODUCERE

Pacienții cu diabet zaharat – atât de tip 1, cât și de tip 2 – prezintă un risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare (BCV) cu sechelele sale de infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă. În comparație cu pacienții fără diabet, managementul bolii coronariene (CAD) la pacienții cu diabet zaharat include diferite strategii de reducere a riscului CV, precum și diverse opțiuni intervenționale. În plus, deoarece diabetul de tip 2 este mult mai frecvent și o epidemie în creștere la nivel mondial, există o mulțime de date pentru pacienții cu diabet de tip 2, cu doar puține dovezi disponibile cu privire la relația dintre diabetul de tip 1 și CAD. În consecință, acest capitol se va concentra în principal pe diabetul de tip 2.

RISCUL CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL DE TIP 1

Aceste rate sunt similare cu riscurile relative (RR) asociate cu diabetul de tip 2.^{77 78 79 80 81 82}

RISC CARDIOVASCULAR ÎN DIABETUL MELLITUS DE TIP 2

La sfârșitul anilor 1990, Haffner și colab. au publicat date epidemiologice care arată că pacienții cu diabet zaharat și fără antecedente de infarct miocardic (IM) au un risc similar de a dezvolta un IM în următorii 7 ani ca și subiecții nondiabetici după primul lor IM.⁸³ Aceste date au ridicat ipoteza că diabetul poate fi văzut ca un echivalent CHD. Acest studiu a fost realizat atunci când terapiile cardiovasculare actuale, cum ar fi statine și blocante ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), nu au fost încă implementate. De atunci, studiile ample privind rezultatele CV-ului care examinează strategiile de scădere a lipidelor, terapiile antihipertensive și inhibarea RAAS au condus la o reducere generală a morții și mortalității CV la pacienții cu diabet.⁸⁴ Cu toate acestea, date recente publicate de Emerging Risk Factor Collaboration au arătat că, în ciuda managementului extins al riscului CV cu terapie de ultimă generație, prezența diabetului încă dublează riscul de deces CV. În plus, prezența diabetului zaharat împreună cu antecedentele de IM conduce la o creștere a riscului de 4 ori față de subiecții fără diabet sau IM. Acest lucru se traduce printr-o speranță de viață redusă de 6 ani pentru un bărbat de 60 de ani cu diabet și o pierdere de 12 ani la

Riscul CV la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 se caracterizează prin apariția mai frecventă și mai precoce a evenimentelor CV decât la populațiile fără diabet. Ratele de prevalență BCV în tip 1 diabet zaharat variază între 3% și 12,4%.¹⁻⁴ Pittsburgh-ul Studiu Epidemiologia Complicațiilor Diabetului (EDC), a demonstrat că incidența evenimentelor majore DE BCV la adulții tineri (cu vârste între 28 și 38 de ani) cu diabet zaharat de tip 1 a fost 0,98% pe an și a depășit 3% pe an după vârsta de 55 de ani, făcându-l principala cauză de deces în această populație.³⁻⁵ În plus, datele din Marea Britanie General Practice Research Baza de date (GPRD), care include 7400 de pacienți cu diabet de tip 1, cu o vârstă medie de 33 de ani și o durată medie a diabetului de 15 ani, sugerează că diabetul de tip 1 este asociat cu riscuri ajustate (HR) semnificativ crescute pentru evenimentele majore ale bolii coronariene (CHD) pe parcursul a 4,7 ani de urmărire la bărbați (interval de încredere ajustat 3,6%;

o persoană cu diabet și un IM anterior.⁸⁵ Aceste date subliniază necesitatea unor strategii suplimentare pentru a reduce riscul CV la pacienții cu diabet.

MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC

Reducerea riscului CV la pacienții cu diabet nu este, în general, diferită de pacienții fără diabet. Cu toate acestea,

[IC] 2,8-4,6) și femei (HR ajustat 9,6; 95% CI 6,4-14,5).

dat fiind riscul absolut crescut este obligatorie o abordare foarte amănunțită.

Intervenție în stilul de viață

Baza pentru reducerea riscului la pacienții cu diabet zaharat, ca și la subiecții nondiabetici, este intervenția în stilul de viață. S-a demonstrat că intervenția în stilul de viață previne dezvoltarea BCV în prevenția primară, dar beneficiul intervenției în stilul de viață, inclusiv dieta, activitatea fizică și pierderea în greutate, este mai puțin bine stabilit la pacienții cu BC cronică existentă. Cu toate acestea, aspectele generale sunt acoperite de diverse ghiduri precum Asociația Americană a Inimii (AHA), Asociația Americană de Diabet și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)/Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) ^{9, 10}: acestea includ recomandări pentru renunțarea la fumat, -ghidate în mod ideal de sfaturi structurate sau un program special dezvoltat, precum și cu ulei de măsline și legume mediteraneene. Nu a fost stabilită măsura în care pierderea în greutate reduce riscul CV la pacienții cu BC existent. Din cauza lipsei de dovezi, ghidurile actuale nu recomandă suplimentarea cu vitamine sau micronutrienți pentru a reduce riscul CV la această populație. În ceea ce privește activitatea fizică, activitatea fizică moderată până la viguroasă, de cel puțin 150 min/săptămână, este recomandată pentru prevenirea bolilor vasculare la pacienții care pot face mișcare.

Controlul glucozei

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, controlul intensiv al glicemiei poate reduce complicațiile microvasculare, cum ar fi retinopatia sau nefropatia ¹¹⁻¹³. Efectul asupra evenimentelor macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat și CAD cronică este mai puțin bine stabilit. Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS) a fost primul studiu mare care a examinat efectul unui regim intensiv de control al glucozei asupra evenimentelor macrovasculare; studiul a comparat terapia convențională cu cea intensivă la 3867 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat și fără antecedente de BCV. Terapia intensivă a redus semnificativ evenimentele microvasculare, cum ar fi nefropatia și retinopatia, dar după o urmărire de 10 ani s-a găsit doar o reducere nesemnificativă a evenimentelor macrovasculare, cum ar fi IM. ¹² Doar după încă 10 ani de urmărire, terapia intensivă inițială s-a tradus într-o scădere semnificativă a evenimentelor macrovasculare. ¹⁴ Aceste rezultate, deși dificil de interpretat din cauza naturii acestei analize de urmărire neprespecificate, au sugerat că intervenția precoce cu o strategie strictă de control al glucozei poate reduce în cele din urmă evenimentele macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat fără antecedente de boală CV.

Pe parcursul ultimului deceniu, diferite studii privind rezultatele CV la pacienții cu risc crescut cu diabet au evaluat efectul unei strategii stricte de control al glucozei în comparație cu terapia standard asupra incidenței evenimentelor CV. ^{11-15, 16} Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) a examinat dacă un control intensiv al glucozei cu ținta HbA_{1c} de mai puțin de 6,5% (46 mmol/mol) în comparație cu terapia standard cu o țintă HbA_{1c} de mai puțin de 7,5% (58 mmol/mol) a redus evenimentele CV la 10 pacienți cu tip Bete2251. A fost aleasă o abordare foarte agresivă de scădere a glicemiei, cu diferite terapii combinate, inclusiv insulină și până la 5 medicamente antidiabetice orale, pentru a aduce valoarea HbA_{1c} la țintă. După 3,5 ani, studiul a fost oprit prematur din cauza unei mortalități mai mari în brațul de tratament intensiv. Obiectivul principal de IM, accident vascular cerebral și deces

CV nu a fost semnificativ diferit între grupuri, în ciuda unei diferențe semnificative în HbA_{1c} de 7,5% în terapia standard și 6,4% în grupul cu scădere intensivă a glicemiei. Creșterea mortalității asociată cu terapia intensivă a fost observată în principal la subiecții cu factori de risc CV multipli, precum și la acei subiecți la care scăderea HbA_{1c} a fost foarte dificilă.

Studiul Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) a inclus 11.140 de pacienți și a testat dacă terapia intensivă de scădere a glicemiei cu o tinta HbA_{1c} sub 6,5% în comparație cu terapia standard cu un HbA_{1c} țintă în conformitate cu liniile directoare primare, combinate sau macrovasculare moarte CV) și evenimente microvasculare (nefropatie sau retinopatie). ¹⁷ Algoritmul terapeutic din acest studiu de reducere a nivelurilor de HbA_{1c} a fost mai puțin agresiv decât în ACCORD și, după o urmărire de 4,3 ani, cele două grupuri au fost semnificativ diferite cu o HbA_{1c} de 7,3% față de 6,5%. Această diferență de HbA_{1c} s-a tradus într-o reducere semnificativă de 10% RR pentru evenimentele microvasculare ($p = 0,013$), dar nu a avut un efect semnificativ asupra obiectivului macrovascular combinat. Spre deosebire de ACCORD, nu a existat o creștere a mortalității în acest studiu.

Al treilea studiu, Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), a fost un studiu mai mic care a randomizat 1791 de pacienți cu diabet de tip 2 la terapie intensivă sau standard cu glucoză, cu o țintă de HbA_{1c} de 6,0% în grupul intensiv și 9,0% în grupul standard. ¹⁶ În ciuda unei diferențe foarte semnificative în controlul glucozei cu o HbA_{1c} de 8,5% în grupul standard și 7,0% în grupul intensiv, nu s-a atins nicio reducere a obiectivului primar combinat de IM, accident vascular cerebral, deces CV, intervenție CHD sau amputare. Pacienții din aceste trei studii aveau diabet zaharat de lungă durată și o mare parte aveau BCV preexistente și un număr mare de factori de risc asociați, cum ar fi hipertensiunea arterială sau dislipidemia. O meta-analiză a ACCORD, ADVANCE și VADT a sugerat că o reducere a HbA_{1c} de 1% poate duce la o reducere cu 15% a RR a infarctului miocardic nefatal, dar niciun beneficiu asupra accidentului vascular cerebral și a mortalității de toate cauzele. ¹⁸ Analize ulterioare au sugerat că pacienții cu diabet zaharat de scurtă durată, fără antecedente de BCV și HbA_{1c} scăzut la momentul inițial pot beneficia în continuare de o terapie intensivă cu glucoză scăzută ^{19, 20}. Cu toate acestea, obiectivele mai mici de HbA_{1c} ar trebui atinse numai fără a crește riscul de hipoglicemie; în plus, trebuie evitată creșterea în greutate și terapia combinată necontrolată de medicamente antidiabetice orale și/sau insulină.

Țintele hemoglobinei A_{1c}

Orientările actuale ale diferitelor asociații profesionale ale diabetului și ale inimii favorizează o strategie individualizată pentru ținta HbA_{1c} bazată pe vârstă, antecedente, durata diabetului și prezența BCV, precum și alte comorbidități și riscul de hipoglicemie. În general, un nivel aproape normal de HbA_{1c} sub 7% (53 mmol/L) trebuie atins pentru a reduce complicațiile microvasculare. Un control mai strict al glicemiei cu o țintă de HbA_{1c} mai mică de 6,5 ar putea fi adecvat la subiecții selectați cu o durată scurtă de diabet și un risc scăzut de hipoglicemie. Pentru pacienții vârstnici cu diabet zaharat, precum și pentru cei cu boală CV preexistentă, se recomandă o scădere mai puțin strictă a HbA_{1c} la o țintă mai mică sau egală cu 8%. ^{9, 10}

Agenți de scădere a glucozei

Cele mai multe linii directoare ^{9, 10} recomandă metformina ca terapie de primă linie pentru scăderea glicemiei datorită efectului

său de scădere în greutate și

risc scăzut de hipoglicemie.²¹ În plus, datele de la UKDPS au sugerat un efect benefic asupra rezultatului CV: în subgrupul de 753 de pacienți supraponderali, metformina a redus semnificativ riscul de IM comparativ cu terapia convențională cu 39%.¹³ Astfel de date au fost confirmate în două meta-analize care sugerează reducerea BCV la pacienții tratați cu metformină.²²⁻²³ Majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 necesită terapie combinată pentru a atinge țintele glicemice. Metforminul poate fi combinat cu orice alt medicament antidiabetic, inclusiv sulfoniluree (SUs), inhibitori ai **glucozidazei**, pioglitazonă, agonisti ai receptorilor peptidei 1 glucagon-like (GLP1), inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP4), inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP4), cotransportatori de sodiu-glucozidă și SG-2 (cotransportatori de sodiu-glucozină) și 2 (cotransportatori de glucozină). De remarcat, oricare dintre acești agenți poate fi utilizat ca monoterapie la subiecții la care metformina este contraindicată sau nu este tolerată.

Studiul clinic PROspective pioglitAzone In macroVascular Events (PROACTIVE) a analizat dacă adăugarea de pioglitazonă sau placebo la terapia antihiperglicemică de bază are efect asupra evenimentelor CV. Nu a arătat niciun beneficiu asupra -obiectivului primar combinat al mortalității de toate cauzele, IM nonfatal, sindrom coronarian acut (SCA), bypass coronarian (CABG), intervenție coronariană percutanată (PCI), accident vascular cerebral, amputație majoră a piciorului sau revascularizare majoră a piciorului. Cu toate acestea, deoarece acest criteriu final a inclus compozite non-CV, cum ar fi reducerea amputației piciorului sau revascularizare - evenimente care este puțin probabil să fie reduse doar prin terapia medicală - un obiectiv secundar principal a fost predefinit. Pioglitazona a redus semnificativ acest rezultat secundar al IM, accident vascular cerebral și mortalitate CV (HR 0,84; 95% CI, 0,72-0,98; $p = 0,027$) față de placebo.²⁴ Pentru o altă tiazolidindionă, rosiglitazona, nu au fost observate astfel de efecte.^{25,26} Cu toate acestea, PROACTIVE a arătat o creștere a insuficienței cardiace, un efect de clasă al acestor agenți de sensibilizare la insulină.²⁷ Studiul pentru prevenirea diabetului zaharat non-insulino-dependent (STOP-NIDDM) a arătat o reducere cu 49% a RR a evenimentelor CV prin acarboză față de placebo la pacienții cu toleranță redusă la glucoză.^{28,29} Totuși, acesta nu a fost obiectivul principal al acestui studiu și populația studiată nu a avut diabet manifest. Prin urmare, efectul acarbozei asupra evenimentelor CV este în prezent testat într-un studiu amplu privind rezultatele CV în China, Evaluarea Cardiovasculară Acarboze (ACE), care include pacienți cu diabet de tip 2 stabilit.

Există date conflictuale cu privire la efectele SU asupra evenimentelor CV. Programul de diabet al grupului universitar (UGDP) a fost primul studiu efectuat în anii 1960 care a ridicat îngrijorări cu privire la siguranța tolbutamidei SU de prima generație. Ea a arătat o creștere semnificativă a mortalității globale și CV la subiecții cărora li s-a administrat tolbutamidă comparativ cu placebo.^{30,31} Totuși, acest studiu nu a fost conceput sau alimentat pentru a testa siguranța CV și a fost criticat deoarece rezultatele nu au fost corectate pentru riscul CV preexistent mai mare în grupul cu tolbutamidă față de grupul placebo.³² În plus, nu este clar în ce măsură rezultatele acestui studiu pot fi aplicate practicii clinice actuale, dat fiind faptul că managementul modern al diabetului zaharat, inclusiv o abordare multifactorială, nu a fost aplicat. De asemenea, nu este clar dacă aceste constatări se aplică SU-urilor moderne. Spre deosebire de constatările din UGDP, UKPDS a demonstrat că tolbutamida, gliburida și glimepirida nu au fost asociate cu evenimente adverse CV.¹² Alte studii de durată mai lungă au indicat, de asemenea, că SU nu sunt asociate cu un risc CV crescut în comparație cu alți agenți, cum ar fi tiazolidindione, inhibitori

DPP4, metformin sau analogi GLP1.³³⁻³⁹ În plus, o mare meta-analiză a 40 de studii randomizate controlate cu medicamente pentru scăderea glicemiei nu a găsit niciun risc crescut de evenimente cardiovasculare și mortalitate de orice cauză la SU de a doua generație comparativ cu alți agenți orali sau placebo.⁴⁰ Cu toate acestea, cele mai multe dintre studiile incluse în această meta-analiză nu au fost concepute sau abilitate să examineze evenimentele CV. În plus, raportarea inconsecventă a evenimentelor adverse și durata pe termen scurt a acestor studii fac dificilă formularea concluziilor finale cu privire la efectul SU asupra evenimentelor CV. Interesant, mai multe studii observaționale au arătat rate mai mari ale mortalității de toate cauzele și CV asociate cu monoterapie cu SU sau în combinație cu metformină în comparație cu monoterapia cu metformină, dar acest lucru nu a fost confirmat în alte studii.⁴¹⁻⁴⁴ În general, există o absență a datelor concludente privind rezultatele cu privire la impactul SU asupra evenimentelor CV. Studiul privind rezultatele cardiovasculare în curs de desfășurare a linagliptinului versus glimepiridă în diabetul de tip 2 (CAROLINA) poate arunca mai multă lumină asupra acestei probleme.⁴⁵⁻⁴⁷

Opțiuni de tratament mai noi

În ultimii ani, mai multe terapii antidiabetice noi au apărut pe piață, iar cerințele Food and Drug Administration (FDA) și Europa, Orientul Mijlociu și Africa (EMA) au făcut ca industriei să fie obligatorii să efectueze studii privind rezultatele CV pentru a demonstra siguranța. FDA a cerut o demonstrație a non-inferiorității acestor agenți față de placebo în ceea ce privește evenimentele CV, utilizând o marjă de non-inferioritate de 1,3. Acest lucru a condus la realizarea și publicarea rezultatelor unor studii ample privind rezultatele CV-ului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cu risc CV crescut. Până în prezent, au fost publicate trei studii mari privind rezultatele CV cu inhibitori DPP4, trei studii mari cu receptorii GLP1 în urmă și primul studiu cu rezultat pentru un inhibitor SGLT-2. Cele trei studii cu inhibitori DPP4, SAVOR (saxagliptin),⁴⁸ EXAMINĂ (alogliptin),⁴⁹ și TeCoS (sitagliptin),⁵⁰ examinat într-o populație cu risc ridicat de pacienți cu diabet de lungă durată, BCV anterioară și/sau diverși factori de risc dacă adăugarea medicamentului dat crește riscul CV față de placebo (**Tabelul 24.1**).

Aceste studii au fost concepute ca studii de non-inferioritate și nu au arătat un risc CV crescut al niciunui dintre acești inhibitori DPP4. De notat, acestea au fost concepute pentru a obține echilibrul glicemic între grupuri, nu pentru a examina dacă o diferență a nivelurilor de HbA_{1c} în cele două brațe de tratament se traduce printr-o reducere a evenimentelor CV. Interesant, SAVOR-TIMI a arătat o creștere semnificativă a spitalizării pentru insuficiență cardiacă la pacienții tratați cu saxagliptin față de placebo,^{48,51} întrucât un semnal atât de semnificativ nu a fost găsit în celelalte două studii cu inhibitori ai DPP4. Au fost efectuate trei studii similare cu agonisti ai receptorilor GLP-1. Studiul ELIXA a confirmat siguranța CV a lixisenatidei față de placebo, fără a arăta un beneficiu portabil în ceea ce privește evenimentele CV.^{52,53}

În schimb, studiul LEADER privind rezultatele cardiovasculare care a testat efectul agonistului receptorului GLP1 cu acțiune lungă Liraglutide a arătat o reducere semnificativă a obiectivului principal de deces cardiovascular, infarct miocardic și accident vascular cerebral, iar rezultatele au fost determinate în principal de o reducere semnificativă a decesului cardiovascular. În plus, liraglutida a redus mortalitatea globală la o populație de 9340 de pacienți cu diabet zaharat și

risc cardiovascular crescut. ^{53a}

Cel mai recent a fost raportat SUSTAIN 6. Acest studiu a fost examinat o dată pe săptămână Semaglutide la 3297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și risc cardiovascular crescut. Comparativ cu placebo, Semaglutida a redus semnificativ - obiectivul combinat al morții cardiovasculare, infarctul miocardic non-lethal și accidentul vascular cerebral non-lethal. Interesant, acest rezultat a fost determinat în principal de o reducere semnificativă cu 39% a accidentului vascular cerebral non-fatal. Tendința pentru infarctul miocardic nu a fost semnificativă statistic (NEJM 2016 inline). Un studiu similar cu GLP-1

TABLE 24.1 Baseline Characteristics of Published Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Outcome Trials

	SAVOR (SAXAGLIPTIN)	EXAMINE (ALOGLIPTIN)	TECOS (SITAGLIPTIN)
Participants (N)	16,500	5400	14,724
Age (years)	65	61	66
Diabetes duration (years)	12	7.2	9.4
BMI (kg/m ²)	31	29	29
A1c (%)	8.0	8.0	7.3
Prior CVD (%)	78	~100	100
Hypertension (%)	81	83	86
Prior insulin use (%)	41	30	23
Comparator	Placebo	Placebo	Placebo

BMI, Body mass index; CVD, cardiovascular disease.

TABLE 24.2 Cardiovascular (CV) Outcome Trials with SGLT2-Inhibitors

TRIAL	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	VERTIS
Clinicaltrials.gov	NCT01131676	NCT01032629	NCT01730534	NCT01986881
Intervention	Empagliflozin vs placebo (2:1)	Canagliflozin vs placebo (2:1)	Dapagliflozin vs placebo (1:1)	Ertugliflozin vs placebo (2:1)
Primary outcome measure	CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke	CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke	CV death, nonfatal MI, nonfatal ischemic stroke	CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke
Participants (N)	7020	4417	17,276	3900
Patients	T2D; established CV disease	T2D; high CV risk	T2D; high CV risk	T2D; established CV disease
Follow-up (years)	3	6-7 years	4-5 years	5-7 years
Results reporting (estimated)	2015	2017 (estimated)	2019 (estimated)	2020 (estimated)

CANVAS, Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; DECLARE-TIMI58, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—TIMI 58; EMPA-REG OUTCOME, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients; T2D, type 2 diabetes mellitus; VERTIS, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess Cardiovascular Outcomes Following Treatment with Ertugliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Vascular Disease.

agonistul receptorului lixisenatida versus placebo a confirmat siguranța acestui medicament, fără a arăta un beneficiu potențial în ceea ce privește evenimentele CV.⁵²⁻⁵³

Empagliflozin

Inhibitorii SGLT-2 sunt o nouă clasă de medicamente antidiabetice care blochează receptorul SGLT-2 din tubul proximal al rinichiului, ducând astfel la creșterea excreției urinare de glucoză împreună cu sodiu . evenimentelor. Într-o populație cu risc ridicat de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și anterioară BCV, studiul a testat mai întâi într-o manieră ierarhică cerințele agențiilor de reglementare pentru non-inferioritate în ceea ce privește evenimentele adverse majore ale CV (MACE), (adică, deces CV, IM și accident vascular cerebral), apoi, ulterior, superioritatea medicamentului față de placebo. Un total de 7020 de pacienți cu diabet zaharat de lungă durată (> 10 ani în 57%) și BCV au fost urmăriți pentru o medie de 3,1 ani;⁵⁴ 75% dintre pacienți aveau CAD și aproximativ 50% dintre aceștia aveau boală multivasală; 46% au avut un IM anterior; și aproximativ 10% au avut antecedente de insuficiență cardiacă. Populația de pacienți din EMPA-REG a fost foarte bine tratată: peste 75% erau tratați cu statină, peste 95% au primit terapie antihipertensivă și aproximativ 90% au fost tratați cu medicamente anticoagulante/antiagregante plachetare. Acest lucru s-a tradus într-un management bun al factorilor de risc, cu o tensiune arterială medie de 135/77 mm Hg și colesterol mediu cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) de 2,2 mmol/L. Luat împreună, acest studiu a testat efectul unui inhibitor SGLT-2 la o populație cu risc foarte mare de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, pe lângă standardul de îngrijire și factori de risc bine controlați. În mod neașteptat, a arătat o reducere semnificativă cu 14% a obiectivului principal de deces CV, IM și accident

vascular cerebral, o reducere semnificativă de 38% a mortalității CV și o reducere semnificativă de 32% a mortalității globale, tradusă într-un număr necesar de tratat de 39 în 3,1 ani pentru a preveni 1 deces CV. În plus, empagliflozin a redus semnificativ spitalizările pentru insuficiență cardiacă cu separarea curbelor după doar câteva săptămâni. Aceste constatări au fost consistente în toate subgroupurile.⁵⁵

Pentru prima dată, acest studiu a arătat într-un studiu prospectiv controlat randomizat (RCT) la o populație de pacienți cu diabet zaharat și BCV că un medicament antidiabetic reduce evenimentele CV, precum și VC și mortalitatea generală. Mecanismele acestor descoperiri neașteptate sunt neclare, dar având în vedere doar diferențele minore ale HbA_{1c} între grupuri, este puțin probabil ca proprietățile de scădere a glicemiei ale empagliflozin să fie responsabile. Alte mecanisme, cum ar fi pierderea în greutate, reducerea tensiunii arteriale, epuizarea sodiului, reducerea stresului oxidativ și rigiditatea arterială și reducerea activării nervilor simpatici sunt în prezent discutate ca mecanisme potențiale.^{55a} Până în prezent, sunt disponibile doar date privind efectele empagliflozinului asupra riscului CV. Deoarece multe dintre aceste efecte mecanice au fost descrise și pentru alți inhibitori ai SGLT2, va fi interesant să vedem rezultatele studiilor în curs de desfășurare privind rezultatele CV cu dapagliflozin, canagliflozin și ertugliflozin pentru a afla dacă efectele benefice ale rezultatelor CV raportate în studiul EMPA-REG sunt un efect de clasă sau unic pentru empagliflozin .

Riscuri cardiovasculare asociate cu hipoglicemie

Atât insulina, cât și SU pot duce la hipoglicemie la pacienții cu diabet. Hipoglicemia severă este definită ca un eveniment

TABLE 24.3 Pharmacologic Treatment Options for Type 2 Diabetes Mellitus

DRUG	EFFECT	WEIGHT CHANGE	HYPOGLYCEMIA (MONOTHERAPY)	COMMENTS
Metformin	Insulin sensitizer	Neutral/loss	No	Gastrointestinal side effects, lactic acidosis, vitamin B ₁₂ deficiency Contraindications: low eGFR, hypoxia, dehydration
Sulphonylurea	Insulin provider	Increase	Yes	Allergy, risk for hypoglycemia and weight gain
Meglitinides	Insulin provider	Increase	Yes	Frequent dosing, risk for hypoglycemia
α -Glucosidase inhibitor	Glucose absorption inhibitor	Neutral	No	Gastrointestinal side effects, frequent dosing
Pioglitazone	Insulin sensitizer	Increase	No	Heart failure, edema, fractures, urinary bladder cancer
GLP-1 agonist	Insulin provider	Decrease	No	Gastrointestinal side effects, pancreatitis Injectable
DPP4-inhibitor	Insulin provider	Neutral	No	Pancreatitis
Insulin	Insulin provider	Increase	Yes	Risk for hypoglycemia and weight gain Injectable
SGLT2-inhibitors	Blocks renal glucose absorption in the proximal tubuli	Decrease	No	Urinary tract infections

eGFR, Estimated glomerular filtration rate; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2.

(From Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34(39):3035-3087.)

necesită asistență externă pentru recuperare, în timp ce episoadele mai ușoare pot fi tratate doar de pacient. Studiile clinice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au ridicat îngrijorări cu privire la un risc crescut de evenimente CV după evenimentele hipoglicemice. În studiile menționate anterior, ACCORD, ADVANCE și VADT, ratele de hipoglicemie severă au fost substanțial mai mari la pacienții cu terapie intensivă față de standard. În ACCORD, evenimentele hipoglicemice severe au apărut la 16,2% față de 5,1%, în ADVANCE 2,7% față de 1,5% și în VADT 21,2% față de 9,7% în grupurile țintă de glucoză intensivă față de grupurile de control.⁹ După publicarea acestor date, au avut loc discuții intense în ce măsură evenimentele hipoglicemice severe contribuie la evenimentele CV și la excesul de mortalitate. Până în prezent, este recunoscut faptul că hipoglicemia este o complicație gravă și frecventă a tratamentului diabetului zaharat și este asociată cu evenimentele CV și mortalitatea. Mai multe mecanisme, cum ar fi aritmiile cardiace datorate repo larizării cardiace anormale la pacienții cu risc ridicat, de exemplu, cei cu CAD sau neuropatie autonomă cardiacă, tendința trombotică crescută/scăderea trombolizei, modificările CV induse de catecolamine și ischemia miocardică silențioasă, au fost discutate pentru a lega hipoglicemia cu evenimentele CV. Deși cauzalitatea clară este încă nedovedită, evitarea hipoglicemiei este unul dintre obiectivele cheie în terapia diabetului zaharat. Deoarece până acum nu a fost demonstrată o legătură cauzală directă cu decesul sau evenimentele CV, hipoglicemia poate servi ca un marker al vulnerabilității generale a pacientului la rezultate clinice adverse. Prin urmare, pacienții tratați cu SU sau insulină trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește evenimentele hipoglicemice și, ori de câte ori este posibil, trebuie utilizați alți agenți care nu provoacă hipoglicemie.⁹⁻¹⁰ **Tabelul 24.3** rezumă opțiunile farmacologice terapeutice pentru tratarea diabetului de tip 2.

Scăderea lipidelor

Dislipidemia la pacienții cu diabet zaharat

Pacienții cu diabet zaharat prezintă o dislipidemie caracteristică, cu LDL-C de obicei moderat crescut, trigliceride mari,

24

și niveluri scăzute de lipoproteine de înaltă densitate (HDL)-C.⁵⁶ La pacienții cu diabet zaharat, concentrațiile totale de LDL pot fi greșite în ceea ce privește aterogenitatea deoarece pacienții cu diabet prezintă de obicei o proporție mai mare de particule mici de LDL dense, care sunt mai susceptibile la oxidare și glicationi, promovând astfel direct aterogeneza.⁵⁷ Cu toate acestea, până în prezent nu există date care să sugereze că strategiile terapeutice care conduc la modificări ale dimensiunii particulelor LDL reduc evenimentele CV.

Atât studiile clinice, cât și cele epidemiologice sugerează că trigliceridele crescute și nivelurile scăzute de HDL-C sunt asociate cu un risc CV crescut, în special la pacienții cu diabet.⁵⁸⁻⁵⁹ În ciuda acestui fapt, strategiile terapeutice de reducere a trigliceridelor sau de creștere a nivelului de HDL-C la pacienții cu diabet par mai puțin eficiente pentru reducerea riscului decât scăderea LDL-C. Timp de zeci de ani, clasa derivaților de acid fibric hipolipemianți, cum ar fi fenofibratul sau gemfibrozilul, a fost văzută ca terapia ideală pentru a aborda dislipidemia caracteristică la pacienții cu diabet, deoarece aceste medicamente reduc trigliceridele și cresc HDL-C. Cu toate acestea, studiile clinice mari nu au susținut această ipoteză: în studiul FIELD fenofibratul nu a avut un efect semnificativ asupra obiectivului principal de deces CV și IM nonfatal comparativ cu placebo, dar a redus evenimentele CV totale cu o reducere a RR de 10% (HR 0,9; 95% CI 0,80-0,99; $p = 0,0035$).⁶⁰⁻⁶² Studiul ACCORD a examinat dacă adăugarea de fenofibrat la simvastatină față de placebo ar duce la reducerea evenimentelor CV la 5519 pacienți cu diabet. În general, fenofibratul nu a arătat un efect semnificativ asupra rezultatului CV. Într-un subgrup prestabilit de pacienți cu o dislipidemie diabetică caracteristică (trigliceride > 2,3 mmol/L [> 204 mg/dL] și HDL-C < 0,9 mmol [< 34 mg/dL]) fenofibratul a redus semnificativ evenimentele CV cu 27%.⁶³ În ambele studii, fenofibratul a redus semnificativ trigliceridele, dar a avut doar un efect minor asupra HDL-C.

Meta-analizele ulterioare ale diferitelor studii cu fibrati au aratat un beneficiu asupra evenimentelor CV majore, dar niciun efect asupra mortalității CV. ⁶⁴ , ⁶⁵ Prin urmare, ghidurile actuale concluzionează că terapia combinată cu statină plus fibrat nu oferă un beneficiu CV suplimentar în afară de terapia cu statine în monoterapie și ca atare nu ar trebui să fie recomandată. ^{9,10}

Scăderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută

Studiile din ultimele trei decenii au arătat că scăderea LDL-C este printre cele mai puternice strategii de reducere a evenimentelor CV la pacienții cu diabet. Cu toate acestea, până în prezent există o controversă cu privire la strategie: liniile directoare americane sunt în favoarea unei abordări „fire-and-forget”,⁶⁶ întrucât orientările europene propun un concept de „tratare la țintă”.⁶⁷ La pacienții cu diabet, ghidurile americane disting două grupuri: cei cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani și un risc CV ridicat (risc pe 10 ani evaluat prin noi ecuații de cohortă grupate > 7,5%) și un grup cu risc moderat cu un risc pe 10 ani mai mic de 7,5%. La pacienții cu diabet din grupul cu risc ridicat se recomandă o reducere de intensitate mare a LDL-C de cel puțin 50% cu o statină puternică, cum ar fi atorvastatina în doză mare (80 mg⁴⁰) sau rosuvastatina (20 până la 40 mg), în timp ce subiecții din grupul cu risc moderat ar trebui să primească o reducere mai puțin intensă a C-LDL între terapia cu LDL30% și reducerea cu statine %. Această terapie zilnică mai puțin intensivă include atorvastatina 10 până la 20 mg, rosuvastatina 5 până la 10 mg, simvastatina 20 până la 40 mg, pravastatina 40 până la 80 mg, pitavastatină 2 până la 4 mg sau lovastatina 40 mg. În ghidurile SUA nu sunt recomandate niveluri țintă de LDL-C. Ghidurile americane se bazează numai pe RCT cu statine, în timp ce ghidurile europene au inclus RCT, epidemiologia populației și epidemiologia genetică ca bază pentru recomandările lor. Prin urmare, ghidurile europene recomandă ca pacienții să fie clasificați în funcție de riscul lor CV și, în funcție de riscul lor individual, se recomandă valorile țintă de LDL-C. Toți pacienții cu diabet aparțin grupului cu risc foarte ridicat, iar ghidurile ESC recomandă o țintă de LDL-C sub 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) la acești subiecți.

De la publicarea acestor ghiduri, un alt studiu mare privind scăderea lipidelor CV, Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), a prezentat rezultate.⁶⁸⁻⁶⁹ IMPROVE-IT a examinat dacă ezetimibul, un inhibitor al transportorului de colesterol NPC1L1, care reduce absorbția intestinală a colesterolului, adăugat la simvastatină versus simvastatină singur poate afecta incidența evenimentelor CV la o populație de 18.144 de pacienți post-SCA cu niveluri LDL-C peste țintă. După o urmărire medie de 5,7 ani, adăugarea de ezetimib la simvastatină a condus la o reducere a LDL-C la 53,7 mg/dL (1,4 mmol/L) față de 69,5 mg/dL (1,8 mmol/L) în grupul tratat cu simvastatină în monoterapie. Această reducere a LDL-C s-a tradus într-o reducere semnificativă de 6,7% RR pentru obiectivul principal combinat de deces CV, IM, accident vascular cerebral, spitalizare pentru angină instabilă sau revascularizare cu un număr necesar de tratat de 52 pentru a preveni 1 eveniment. Analize ulterioare de subgrup ale IMPROVE-IT au arătat că beneficiul semnificativ în întreaga populație este determinat în principal de un efect foarte semnificativ la pacienții cu diabet (Congresul Societății Europene de Cardiologie 2015. Prezentat la 30 august 2015). Rezumat 1947). Aceste date contestă liniile directoare actuale pentru scăderea lipidelor: în primul rând, IMPROVE-IT arată că o strategie de scădere a lipidelor fără statine poate reduce evenimentele CV la pacienții cu risc ridicat. În plus, demonstrează că scăderea în continuare a LDL-C la niveluri sub țintele recomandate în prezent se traduce într-o reducere suplimentară a evenimentelor CV, ridicând ipoteza că strategia „cu cât mai scăzută, cu atât mai bună” se poate aplica pentru reducerea LDL-C. În rezumat, scăderea LDL-C este o strategie foarte puternică de reducere a riscului CV la pacienții cu diabet zaharat și CAD, independent de o strategie de foc și uitare sau

de tratare la țintă. Ghidurile ESC/EASD recomandă valori țintă pentru LDL-C mai mici de 70 mg/dL la pacienții cu diabet zaharat și CAD.¹⁰

Strategii noi, cum ar fi inhibarea PCSK9⁷⁰ cu anticorpi - precum alirocumab sau evolocumab (ambele aprobate în Europa și în Statele Unite), au arătat rezultate promițătoare la diferite populații de pacienți, inclusiv cei cu diabet. La subiecții cu hipercolesterolemie familială, precum și la pacienții cu risc crescut de CV, cu niveluri de LDL-C care nu sunt la țintă cu - medicamente hipolipemice disponibile în prezent, s-a demonstrat că acești anticorpi prezintă un efect foarte puternic de scădere a LDL-C.^{71,72} La pacienții cu diabet, analizele de subgrup ale studiilor de fază III au arătat că inhibarea PCSK9 este la fel de eficientă ca și la subiecții nediabetici. Două studii cu rezultate mari, ODYSSEY Outcome și FOURIER, examinează dacă reducerea LDL-C prin inhibarea PCSK9 cu alirocumab sau evolocumab se traduce printr-o reducere a evenimentelor CV. Ambele studii au înrolat o mare parte de pacienți cu diabet zaharat, iar rezultatele vor oferi mai multe perspective asupra efectului scăderii intensive a LDL-C în populația cu risc ridicat de pacienți cu diabet și BCV.

Diverse studii clinice au arătat că utilizarea statinei poate crește riscul de diabet incident la pacienții fără diabet. O mare meta-analiză a sugerat că terapia cu statine este asociată cu un RR ușor crescut (9%) de dezvoltare a diabetului zaharat⁷³; totuși riscul este scăzut în termeni absoluți și nu depășește beneficiul în ceea ce privește reducerea evenimentelor coronariene.

Terapii pentru creșterea colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Ghidurile actuale nu recomandă strategii de creștere a HDL-C în managementul lipidelor la pacienții cu diabet. În ultimii câțiva ani, au fost dezvoltate diferite abordări pentru a crește HDL-C, dar niciun studiu nu a arătat o reducere semnificativă a evenimentelor CV. Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate: impactul asupra rezultatelor globale de sănătate (AIM-HIGH) a comparat niacina versus placebo la pacienții tratați cu statine cu boală CV cunoscută. A avut un subgrup mare de pacienți cu diabet (34%). După 2 ani, niacina a crescut HDL-C de la 35 mg/dL la 42 mg/dL, a scăzut trigliceridele de la 164 mg/dL la 122 mg/dL și a scăzut LDL-C de la 74 mg/dL la 62 mg/dL. Cu toate acestea, AIM-HIGH a fost întrerupt după o urmărire medie de 3 ani din cauza inutilității.⁷⁴ Obiectivul principal al evenimentelor CV sau al spitalizării pentru angină instabilă nu a diferit între grupuri. În subgrupul de pacienți cu diabet, datele au fost similare, fără niciun efect semnificativ asupra rezultatului CV la pacienții tratați cu niacină. În plus, studiul Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) a confirmat aceste date, arătând că adăugarea de niacină/loropirant cu eliberare prelungită la simvastatină (sau ezetimib/simvastatină) nu a redus riscul de evenimente CV.⁷⁵

Inhibarea proteinei de transfer al esterului de colesterol (CETP) a fost o altă strategie de creștere a nivelurilor de HDL. Două studii cu rezultate mari (cu inhibitorii CETP torcetrapib și dalcetrapib) nu au arătat o reducere a evenimentelor CV, în ciuda unei creșteri de 30% până la 40% a HDL-C.^{76,77} Datele clinice și experimentale sugerează că acest lucru se poate datora caracteristicilor funcționale anormale ale particulelor HDL la pacienții cu diabet și/sau BCV, sugerând că funcția HDL poate fi mai importantă decât numărul total de particule HDL măsurate.⁷⁸⁻⁸⁰ Astfel, recomandările actuale sugerează că doar

modificarea stilului de viață este indicată pentru a aborda HDL scăzut la pacienții cu diabet.

Scăderea tensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială este unul dintre factorii de risc CV asociați diabetului zaharat, iar la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 mai mult de 60% au hipertensiune arterială.⁸¹⁻⁸² Se consideră că diferite mecanisme fiziopatologice, cum ar fi creșterea absorbției renale de sodiu din cauza hiperinsulinemiei, creșterea activității simpatice și activarea RAAS, contribuie la hipertensiunea arterială la acești pacienți.⁸³ Atât hipertensiunea, cât și diabetul sunt factori de risc aditivi pentru BCV,⁸⁴ iar diverse date sugerează că prezența hipertensiunii arteriale la subiecții cu diabet duce la o creștere de 4 ori a riscului CV.⁶ În ultimele decenii, țintele tensiunii arteriale la pacienții cu diabet s-au schimbat și sunt încă o chestiune de dezbatere. Primul studiu care a sugerat o scădere strictă a tensiunii arteriale la pacienții cu diabet a fost Trialul High-Potential Optimal Treatment (HOT). Ea a arătat că țintele diastolice sub 80 mm Hg au scăzut semnificativ riscul CV comparativ cu o strategie mai puțin strictă cu ținte diastolice mai mici de 100 sau mai puțin de 90 mm Hg. Totuși, tensiunea arterială diastolică medie în primul grup a fost încă peste 80 mm Hg, iar tensiunea arterială sistolică medie a fost de 144 mm Hg.⁸⁵

Datele din UKPDS publicate în 1998 au arătat că reducerea tensiunii arteriale medii de la 154/87 mm Hg la 144/82 mm Hg a condus la o reducere cu 24% a evenimentelor CV.⁸⁶ În plus, datele post-hoc UKPDS sugerează că o scădere a tensiunii arteriale de 10 mm Hg scade mortalitatea legată de diabet cu 15%. Cea mai scăzută tensiune arterială sistolică atinsă în acest context a fost de aproximativ 120 mm Hg.⁸⁷ Rezultatele acestor studii au sugerat că este posibil să nu existe un prag pentru efectul benefic al scăderii TA. Aceste date au fost în contrast cu cele din studiul ACCORD în care 2700 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați la terapie intensivă (tensiunea arterială sistolică medie la sfârșitul studiului: 119 mm Hg) față de terapia standard (tensiunea arterială sistolică medie la sfârșitul studiului: 134 mm Hg) pe o perioadă de urmărire medie de 4,7 ani. Nu a existat niciun efect semnificativ al terapiei intensive asupra obiectivului primar compus al IM nonfatal, accident vascular cerebral nefatal sau deces CV. Totuși, incidența accidentelor vasculare cerebrale fatale sau nefatale a fost redusă semnificativ în grupul de terapie intensivă, tradusându-se într-un număr necesar de tratat timp de peste 5 ani de 98 pentru a preveni un accident vascular cerebral.⁸⁸ Cu toate acestea, abordarea intensivă de scădere a tensiunii arteriale a crescut semnificativ evenimentele adverse grave de la 8,3% față de 3,3%, cu o creștere semnificativă a hipotensiunii, sincopei, aritmiei și hiperkaliemiei, precum și insuficienței renale și o scădere a ratei de filtrare glomerulară sub 30 ml/min per 1,73 m². Aceste date de la ACCORD care arată o creștere a evenimentelor adverse grave nu susțin o reducere a tensiunii arteriale sistolice sub 130 mm Hg.

O meta-analiză din 2011 care include 13 RCT și 37736 de pacienți cu diabet zaharat, glucoză a jeun alterată sau toleranță redusă la glucoză sugerează că controlul intensiv al tensiunii arteriale (cu o tensiune arterială sistolică < 135 mm Hg în acest grup) în comparație cu un grup standard (tensiunea arterială sistolică < 140 mm Hg) duce la o scădere relativă a mortalității și o scădere relativă a 10%. Reducerea cu 17% a incidenței accidentului vascular cerebral. Cu toate acestea, această meta-analiză a confirmat observația ACCORD că un control mai intens al tensiunii arteriale duce la o creștere cu până la 20% a evenimentelor adverse grave.⁸⁹ Aceste studii și analize stabilesc baza pentru recomandarea ghidului ESC conform căreia pacienții cu diabet zaharat ar trebui să atingă o țintă de tensiune arterială mai mică de 140/85 mm Hg. În anumite subgrupe,

inclusiv cele cu nefropatie și proteinurie evidentă, poate fi luată în considerare o reducere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice la ținte sub 130 mm Hg, dar dovezile care susțin această recomandare sunt limitate. În plus, raportul risc/beneficiu al gestionării intensive a tensiunii arteriale trebuie luat în considerare cu atenție în mod individual, cu o atenție specială la pacienții vârstnici și la cei cu diabet zaharat de lungă durată.¹⁰

Managementul tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat, ca și la subiecții non-diabetici, include intervenția în stilul de viață cu restricție de sare și scădere în greutate, precum și tratament farmacologic. Intervenția în stilul de viață este recomandată tuturor pacienților cu hipertensiune arterială, dar este adesea insuficientă pentru a controla în mod adecvat tensiunea arterială, ceea ce face necesară intervenția farmacologică.

Intervenție farmacologică pentru scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu diabet

În principiu, toți agenții de scădere a tensiunii arteriale pot fi utilizați pentru a trata pacienții cu diabet zaharat la o țintă de tensiune arterială mai mică de 140/85 mm Hg. Cu toate acestea, mai multe RCT au înrolat subgrupuri mari de pacienți cu diabet și au demonstrat că blocarea RAAS de către inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocanții receptorilor de angiotensină oferă cel mai mare beneficiu în reducerea evenimentelor CV la acești pacienți cu risc ridicat - în special la pacienții cu proteinurie evidentă.⁹⁰⁻⁹³ Există dovezi bune că pentru terapia inițială; Inhibitorii ECA mai degrabă decât blocanții canalelor de calciu trebuie utilizați pentru a preveni sau întârzia apariția microalbuminuriei la acești pacienți.⁹⁴ O combinație de inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină nu a prezentat niciun beneficiu CV față de inhibarea ECA în monoterapie în studiile ONTARGET și a fost chiar asociată cu mai multe evenimente adverse, sugerând că această terapie combinată nu trebuie utilizată pentru scăderea tensiunii arteriale.⁹⁵ Studiul Aliskiren în diabetul de tip 2 cu criterii finale cardio-renale (ALTITUDE), care examinează adăugarea inhibitorului de renină aliskiren la blocarea RAAS la pacienții cu diabet zaharat cu risc crescut de evenimente cardiovasculare și renale, nu a evidențiat o reducere a evenimentelor CV, ci o creștere a evenimentelor adverse, sugerând că această terapie combinată trebuie, de asemenea, evitată.^{96, 97}

Alte puncte importante luate în considerare în terapia antihipertensivă la pacienții cu diabet zaharat sunt efectele metabolice ale diversilor agenți de scădere a tensiunii arteriale. Ca atare, tiazidele și p-blocantele sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 în comparație cu inhibitorii RAAS sau blocantele canalelor de calciu.⁹⁸ Cu toate acestea, nu se știe dacă p-blocantele și/sau tiazidele au efecte similare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 predominant, iar importanța clinică a acestor efecte metabolice adverse rămâne nedeterminată. Pe baza efectelor metabolice nefavorabile ale diureticelor și p-blocantelor, acești agenți ar trebui evitați ca terapie de primă linie la subiecții cu sindroame metabolice sau cu risc crescut de diabet.¹⁰ În ciuda acestui fapt, la pacienții cu diabet zaharat, efectul benefic al scăderii tensiunii arteriale pare să depășească cu mult potențialele efecte metabolice negative și, prin urmare, diureticele și p-blocantele trebuie utilizate ca terapie combinată odată ce inhibarea RAAS este stabilită. Studiul pentru evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapia de complicații la pacienții care trăiesc cu hipertensiune sistolică (ACCOMPLISH) a comparat adăugarea de blocant al canalelor de calciu amlodipină față de hidroclorotiazidă pe lângă un inhibitor ECA. Studiul a avut 11.506 pacienți, inclusiv 6.946

pacienți cu diabet. În subgrupul diabetic, a existat o reducere semnificativă

a obiectivului principal de deces CV și evenimente CV în brațul cu amlodipină. Aceste date sugerează că, odată ce inhibarea RAAS a fost stabilită, medicamentul de linia a doua ar trebui să fie un blocant al canalelor de calciu, având în vedere efectele metabolice neutre și rezultatele favorabile observate în ACCOMPLISH.⁹⁹ În general, obiectivele actuale ale tensiunii arteriale sunt atinse doar la un subset de pacienți cu diabet zaharat, subliniind necesitatea îmbunătățirii terapiilor de scădere a tensiunii arteriale la aceștia.

Terapia antiagregant plachetar la pacienții cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, funcția trombocitară este perturbată, ducând la un răspuns mai frecvent la stimuli sub prag, creșterea turnover-ului trombocitelor și trombopoieza accelerată a trombocitelor hiperreactive.¹⁰⁰ În acest context, diverși factori, cum ar fi hiperglicemia în sine cu glicarea proteinelor membranei plachetare, stresul oxidativ cu producția crescută de specii reactive de oxigen, formarea produselor finale de glicare în avans și disfuncția endotelială cu eliberarea de mediatori care afectează activitatea trombocitelor pot fi cruciale. Există date contradictorii în beneficiul terapiei cu aspirină în prevenția primară la pacienții cu diabet zaharat: diferite studii cu rezultate CV¹⁰¹⁻¹⁰² precum și meta-analize mari^{103, 104} sugerează un beneficiu net limitat al aspirinei în prevenția primară atunci când se evaluează evenimentele CV reduse în comparație cu riscul crescut de sângerare. Prin urmare, ghidurile actuale nu recomandă în mod uniform aspirina în doză mică în prevenția primară. Cel mai recent ghid ACC/AHA din 2015 afirmă că aspirina în doză mică (75 până la 162 mg/zi) este rezonabilă în rândul celor cu un risc CV pe 10 ani de cel puțin 10% fără o creștere a sângerării (clasa II b, nivel de evidență B) și că aspirina în doză mică este rezonabilă la adulții cu risc intermediar de diabet zaharat 5%-a. 10% [ACC/AHA clasa II b nivel de evidență C)].⁹ În schimb, ghidurile ESC și EASD din 2013 afirmă că terapia antiplachetă cu aspirină la pacienții cu diabet zaharat și risc scăzut nu este recomandată (clasa III), iar terapia antiplachetă pentru prevenție primară poate fi luată în considerare la pacienții cu risc crescut cu diabet zaharat, pe bază individuală, cu o recomandare de clasa II b nivel C.¹⁰

În prevenția secundară se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat să primească aspirină în doză mică similară cu cea recomandată la pacienții fără diabet. Dovezile pentru această afirmație provin din Colaborarea Anti-Plelet Trialists (ACT) care arată că aspirina duce la un beneficiu CV clar la pacienții cu BCV sistemică preexistentă, atât în prezența, cât și în absența diabetului. Această analiză a inclus peste 4000 de pacienți cu diabet zaharat în studii clinice randomizate și a arătat că aspirina a redus în mod clar evenimentele CV (IM non-lethal, accident vascular cerebral nefatal și decesul CV) la ei.¹⁰⁵ În caz de intoleranță la aspirină, clopidogrelul este recomandat ca terapie antiagregantă alternativă. În contextul unei CAD stabile, datele actuale nu sprijină utilizarea de noi agenți antiplachetari, cum ar fi prasugrel sau ticagrelor.

În studiul ACT pe 1000 de pacienți cu diabet zaharat, aspirina a redus 42 de evenimente vasculare în prevenirea secundară. În plus, analizele interesante ale studiului ACT sugerează că aspirina în doză mică (75 până la 150 mg/zi) pare a fi la fel de eficientă ca și dozele mai mari (150 mg/zi). Mai mult, aspirina în doză mică a fost asociată cu un risc mai scăzut de complicații hemoragice decât doza mai mare.¹⁰⁶ Aceste date au fost susținute de o analiză observațională din studiul Clopidogrel pentru risc aterotrombotic ridicat și stabilizare ischemică, evitarea managementului (CHARISMA) care demonstrează

TABELUL 24.4 Rezumatul țințelor de tratament pentru gestionarea pacienților cu diabet zaharat sau cu toleranță alterată la glucoză (IGT) și boală coronariană

Tensiunea arterială (mm Hg) în nefropatie	< 140/85 Sistolic < 130
Controlul glicemic HbA _{1c} (%) *	În general < 7,0 (53 mmol/mol) Pe o bază individuală < 6,5-6,9% (48-52 mmol/mol)
Profil lipidic LDL-C	Pacienți cu risc foarte ridicat < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) sau redus cu cel puțin 50% Pacienți cu risc ridicat < 2,5 mmol/L (< 100 mg/dL)
Stabilizarea trombocitelor	Pacienți cu BCV și DZ: aspirina 75 to 160 mg/zi
Fumat	
Fumatul pasiv	Incetarea obligatorie Niciuna
Activitatea fizică	Moderat până la viguros > 150
Greutate	Se urmărește stabilizarea greutății la pacienții supraponderali sau obezi pe baza echilibrului caloric și scăderea greutății la subiecții cu IGT pentru a preveni dezvoltarea T2DM
Obiceiuri alimentare	< 35%
Aportul de grăsimi (% din energia alimentară) Total	< 10%
Saturați Acizi grași mononesaturați Aportul de fibre alimentare	> 10% > 40 g/zi (sau 20 g/1000 kcal pe zi)

BCV, boli cardiovasculare; DZ, diabet zaharat; HbA_{1c}, hemoglobina glicată A_{1c}; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; T2DM, diabet zaharat tip 2. *Standard de studiu pentru controlul diabetului și complicații.

că dozele de aspirină peste 100 mg/zi nu sunt asociate cu o eficacitate crescută comparativ cu o doză mai mică. În plus, CHARISMA sugerează un risc crescut, deși nu semnificativ, de deces CV, IM și accident vascular cerebral (HR ajustat 1,16, IC 95% 0,93-1,14), precum și un risc crescut de sângerare severă sau care pune viața în pericol (HR ajustat 1,3, IC 95% 0,83%-0,83 mg/zi) când au fost peste 0,83 mg pe zi combinat cu clopido- grel.¹⁰⁷ Aceste date au fost susținute de un studiu din 2010 care a examinat doza optimă de aspirină, care arată, de asemenea, că o doză mai mare de aspirină nu este eficientă în reducerea evenimentelor CV, dar poate crește riscul de sângerare.¹⁰⁸ Tabelul 24.4 rezumă recomandarea actuală a ESC/EASD privind gestionarea factorilor de risc în diabet.

REEVASCULARIZAREA CORONARIANĂ LA PACIENȚII CU CAD ȘI DIABET

În diabet, metabolismul glucozei afectat de lungă durată, precum și factorii de risc asociați, afectează sistemul CV la nivelul vaselor epicardice (boală macrovasculară) și capilarele mici din segmentele periferice ale vaselor țință (boala microvasculară).¹⁰⁹ Implicarea macrovasculară are ca rezultat dezvoltarea aterosclerozei avansate, cu un risc sporit ulterior de CAD, boală cerebrovasculară și boală arterială periferică. În consecință, CAD este principala cauză de deces la pacienții cu diabet.^{6, 109} Opțiunea terapeutică predominantă la pacienții simptomatici cu diabet zaharat cu CAD stabilă rămâne revascularizarea coronariană, fie prin PCI, fie prin CABG. Cu toate acestea, rezultatele clinice la pacienții cu diabet și CAD sunt raportate a fi mai rele decât la pacienții fără

diabet. Mai mult, așa cum sa subliniat anterior, mai multe - investigații au demonstrat că pacienții cu diabet zaharat fără - antecedente de evenimente CV au aceleași șanse de IM ca și pacienții care nu au diabet, dar care au avut evenimente coronariene anterioare.⁶ În plus, pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc semnificativ mai mare de evenimente CV recurente după PCI, în special, restenoză în stent, revascularizare a vasului țintă, IM, tromboză acută și subacută a stentului și deces și au un prognostic mai prost după SCA.^{6, 110-112} După CABG, pacienții cu diabet zaharat sunt deosebit de predispuși la infecții ale plăgii sternului, insuficiență cardiacă acută a leziunii renale sau deces.^{113, 114}

Scopul principal al revascularizării coronariene la pacienții cu diabet zaharat cu CAD stabil este ameliorarea simptomelor și a prognosticului.¹¹⁵ Conform ghidurilor actuale, tratamentul de primă linie este tratamentul medical, inclusiv medicamentele anti-ischemice. Cu toate acestea, strategia optimă de revascularizare, în special în populația cu risc ridicat de pacienți cu diabet, rămâne controversată. Astfel, evaluarea atentă a - indicației generale de tratament și consecutiv a strategiei terapeutice optime este de o importanță deosebită în această - cohortă specifică de pacienți.

TRATAMENT MEDICAL OPTIM VERSUS REVASCLARIZAREA CORONARIANĂ

În ciuda prevalenței în creștere a diabetului zaharat în țările occidentale, utilizarea pe scară largă și în consecință a medicamentelor CV pentru prevenirea primară și secundară a condus la o reducere a mortalității cu aproximativ 50% în ultimele decenii.¹¹⁶ Au existat îmbunătățiri și evoluții dramatice în managementul medical fundamental și în terapia adjuvantă a CAD și, în plus, s-au făcut progrese vaste în tehnicile și materialele de revascularizare. Tratamentul medical optim - (OMT) urmărește să vizeze diferitele componente implicate în dezvoltarea aterosclerozei și aterotrombozei, cu un accent specific pe un control strict al factorilor de risc ale stilului de viață.^{117, 118} Acestea includ controlul greutății, renunțarea la fumat, programele de dietă, punerea în aplicare a ritmurilor de viață echilibrate și controlul farmacologic al hipertensiunii arteriale, hiperlipidemiei și, în prezența diabetului, controlul adecvat al glicemiei, așa cum sa subliniat anterior.

Cu toate acestea, studiile care examinează OMT versus o - strategie de revascularizare la pacienții cu diabet zaharat cu CAD stabilă sunt rare. În Studiul de Medicină, Angioplastie sau Chirurgie (MASS II), 611 de pacienți cu CAD STABIL, inclusiv 190 de pacienți cu diabet, au fost randomizați în trei brațe de tratament (tratament farmacologic, PCI și CABG) cu o urmărire de 5 ani. În timp ce ratele mortalității în timpul perioadei de urmărire nu au fost diferite în cohorta nondiabetică, o abordare de revascularizare folosind PCI sau CABG a condus la o rată a mortalității semnificativ mai scăzută în rândul pacienților cu diabet ($p = 0,039$).¹¹⁹

În studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D), 2368 de pacienți cu diabet zaharat și CAD relevante au fost randomizați fie pentru revascularizare imediată (CABG, $n = 347$ sau PCI, $n = 765$) în plus față de OMT sau numai pentru OMT. CAD relevantă a fost definită ca mai mult de 50% stenoză cu test de stres pozitiv sau mai mult de 70% stenoză cu durere toracică tipică. În cohorta generală de studiu, nu s-a observat nicio diferență semnificativă de supraviețuire în ceea ce privește lipsa de evenimente cardiace și cerebrovasculare adverse majore (MACCE) sau deces între grupurile de revascularizare și OMT (88,3% vs 87,8%, $p = 0,97$) la o urmărire de 5 ani. Cu toate acestea, în stratul CABG, care a

avut CAD mai avansat, o rată semnificativ mai mare de eliberare de MACCE și deces a fost observată cu revascularizarea chirurgicală față de numai OMT (77,5% vs 69,6%, $p = 0,01$). În schimb, în stratul PCI nu a existat nicio diferență în ceea ce privește libertatea de MACCE (77% vs 78,9%, $p = 0,15$) între PCI și OMT.¹²⁰ Astfel, BARI-2D a demonstrat că OMT este o opțiune terapeutică rezonabilă la pacienții cu diabet zaharat și CAD mai puțin avansat, independent de prezența ischemiei. Mai mult, în ceea ce privește comparația indirectă între CABG și PCI în acest studiu, mortalitatea globală a fost semnificativ mai mică cu CABG decât cu PCI la 5 ani de urmărire (19,4% vs 34,5%, $p = 0,003$) și după 10 ani de urmărire (42,1% vs 54,5%, $p = 0,02$), respectiv.¹²⁰ Acest lucru sugerează că la pacienții cu CAD mai extinsă și ischemie dovedită, CABG poate fi modalitatea de tratament preferată, în timp ce la pacienții cu risc scăzut cu diabet (CAD mai puțin avansat la angiografie, situație clinică stabilă, funcție ventriculară stângă normală) și respectarea sigură a terapiei medicale, o abordare farmacologică conservatoare poate fi rațională.¹²⁰ Astfel, atât MASS II, cât și BARI-2D subliniază superioritatea CABG față de OMT singur.^{119, 120} În studiile consecutive, a fost subliniată necesitatea aderării la OMT ca o condiție prealabilă importantă pentru succesul PCI și CABG.¹²¹

În practica clinică contemporană, un număr mare de pacienți cu diabet nu reușesc să atingă obiectivele OMT prespecificate, în ciuda evoluțiilor recente dramatice și a avantajelor dovedite ale OMT. O analiză comună a studiilor curente cu un total de 5034 de pacienți cu diabet,¹²² inclusiv subgrupurile diabetice ale Rezultatele clinice folosind revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor (CURAJUL),¹²³ BARI-2D,¹²⁰ și Evaluarea viitoare a revascularizării la pacienții cu diabet zaharat: studiu privind managementul optim al bolii cu mai multe vase (FREEDOM),¹²⁴ a investigat realizarea celor patru ținte principale ale OMT cu rezultate dezalugitoare: doar 18% dintre pacienții din COURAGE, 23% dintre pacienții din BARI-2D și 8% dintre pacienții din FREEDOM au atins toate cele patru ținte de tratament prespecificate la o urmărire de 1 an. Rolul și modurile de terapie antitrombotică la pacienții cu diabet zaharat supuși PCI pentru CAD stabilă nu sunt diferite de cele pentru persoanele fără diabet.¹²⁵ Terapia antiplachetă duală, aspirina și un inhibitor P2Y12, este o terapie consacrată după implantarea stentului.^{126,127} Cu toate acestea, pacienții cu diabet au frecvent un răspuns trombocitar insuficient la clopidogrel.¹²⁸ Prin urmare, noii inhibitori P2Y12 puternici, prasugrel și ticagrelor, pot oferi un avantaj mai ales la pacienții cu diabet. Efectul benefic al prasugrelului a fost demonstrat în Trial To Assess Improvement in Therapeutic Outcomes By Optimizing Platelet Inhibition by Prasugrel (TRITON-TIMI 38) la pacienții cu SCA. TRITON-TIMI 38 a demonstrat o reducere semnificativă a MACE, o constatare care a fost pronunțată la subgrupul de pacienți cu diabet.¹²⁹ În studiul Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), ticagrelor a indicat în mod similar un beneficiu în ceea ce privește reducerea MACE în comparație cu clopidogrel; cu toate acestea, beneficiul tratamentului nu a fost semnificativ statistic în cohorta de diabetici.¹³⁰ Atât TRITON-TIMI 38, cât și PLATO au fost efectuate la pacienți cu SCA. Din cauza lipsei de date comparabile la populațiile cu CAD stabilă, PCI electivă și/sau diabet, clopidogrelul rămâne în prezent substanța antiagregantă recomandată în aceste constelații clinice.

Revascularizarea coronariană la pacienții cu diabet

Prezența concomitentă a diabetului la pacienții cu CAD multivasale prezintă un risc crescut de restenoză în stent după PCI și, ulterior, poate duce la un prognostic mai rău după CABG, spre deosebire de pacienții fără diabet.¹³¹ Aceasta se referă în mare măsură la natura agresivă a bolii cu artere coronare mai mici afectate în mod difuz și, în consecință, CABG a fost strategia de tratament preferată la pacienții cu diabet care necesită revascularizare coronariană. Numeroase studii au demonstrat un beneficiu al eficacității (revascularizare mai mică repetată) și, în plus, un beneficiu de siguranță (mortalitate mai scăzută) cu CABG decât cu PCI la pacienții cu diabet zaharat.¹³²⁻¹³⁴

Avantajele CABG la pacienții cu diabet zaharat reflectă reduceri ale evenimentelor CV cauzate atât de leziuni nevinovate, cât și de cele vinovate. Tratamentul cu PCI se concentrează, de obicei, în principal pe leziunea coronariană vinovată, în timp ce leziunile angiografice și/sau funcționale nesemnificative nu sunt, în general, tratate. Cu toate acestea, datele din studiul PROGRESS au indicat că în special acele leziuni care apar destul de ușoare din punct de vedere angiografic au tendința de a se rupe în viitor din cauza vulnerabilității sporite a plăcii și a încălcării plăcii.¹³⁵ În contrast, CABG oferă un tratament complet al leziunilor vinovate și nevinovate de-a lungul segmentelor ocolite. Astfel, CABG oferă o protecție eficientă împotriva evenimentelor CV secundare datorate rupturii plăcilor inițial care nu limitează fluxul, dar instabile și, prin urmare, evită apariția evenimentelor CV concomitente, cum ar fi IM și moartea subită cardiacă.

Intervenție coronariană percutanată cu angioplastie cu balon versus bypass coronarian la pacienții cu diabet zaharat

Într-o analiză de subgrup a investigației de revascularizare a angioplastiei de bypass precoce (BARI), care a inclus 353 de pacienți cu diabet zaharat, au fost comparate strategiile de revascularizare CABG versus PCI cu angioplastie cu balon simplu (POBA). A existat un beneficiu de supraviețuire pentru CABG față de PCI (80,6% față de 65,5%, $p = 0,003$).¹³⁶ O meta-analiză mai recentă, cuprinzând 68 RCT și un total de 24.015 pacienți cu diabet zaharat, a comparat CABG cu diferite moduri de PCI (POBA, stent metalic liber [BMS], stenturi cu eluție de medicamente de prima și a doua generație [DES]). În cohorta de studiu generală, CABG a fost asociată cu rate numerice mai mici atât de deces (RR 0,8, 95% CI 0,55-1,23) cât și IM (RR 0,86, 95% CI 0,28-2,86); cu toate acestea, diferența nu a fost semnificativă statistic.¹³⁷

Intervenție coronariană percutanată folosind stent metalic sau stent cu eluție de medicament de prima generație versus grefa de bypass coronarian la pacienții cu diabet

În 2005, Studiul Arterial Revascularization Therapies (ARTS) a comparat PCI folosind BMS cu CABG. Cu toate acestea, nu sa concentrat în primul rând pe pacienții cu diabet și doar o mică subcohortă de diabetici de 208 pacienți a fost disponibilă pentru evaluare. În această subcohortă, PCI folosind BMS în comparație cu CABG s-a dovedit a avea rate mai mari de mortalitate generală (13,4% față de 8,3%, $p = 0,27$) și IM (10,7% față de 7,3%, $p = 0,47$) la 5 ani, dar nu semnificative statistic. Cu toate acestea, ratele de revascularizare repetată (42,9% vs 10,4%, $p < 0,001$) și MACCE (54,5% vs 25%, $p < 0,001$) au fost semnificativ mai mari în grupul PCI decât în grupul CABG.¹³⁸

După cum s-a menționat anterior, studiul BARI-2D a abordat

problema revascularizării într-o cohortă de pacienți diabetici comparând OMT singur versus OMT plus terapia de revascularizare (fie CABG sau PCI). În cadrul grupului PCI, tipurile de stent au fost 56% BMS și 35% DES. În ciuda faptului că a indicat un beneficiu de tratament în favoarea CABG față de PCI, acest studiu a avut o limitare majoră prin faptul că nu a comparat direct CABG și PCI. Acest lucru a condus ulterior la mai multe RCT care compară CABG cu PCI cu utilizarea DES de prima generație.¹³²⁻¹³³⁻¹³⁹ În studiul de revascularizare a arterei coronare în diabet (CARDia), 510 de pacienți cu diabet au fost înrolați și randomizați fie pentru PCI, fie pentru CABG. Rezultatele nu au arătat diferențe în ceea ce privește obiectivul final compozit primar al decesului, IM între cele două strategii (PCI 13,0% vs CABG 10,5%, $p = 0,39$).¹³³ Cu toate acestea, la adăugarea revascularizării repetate la obiectivul compozit, a existat un beneficiu relevant care favorizează CABG (11,3% față de 19,3% cu PCI, $p = 0,016$) la o urmărire de 1 an.¹³⁷ O limitare relevantă a studiului CARDia a fost utilizarea mixtă a BMS (31%) și a stentului cu eluție de sirolimus (SES) de prima generație în cadrul brațului PCI.¹³³

În Studiul Veterans Affairs Coronary Artery Revascularization in Diabetes Study (VA CARDS), un mic studiu care a înrolat 198 de pacienți, majoritatea pacienților au primit un DES de prima generație (60% SES sau stent cu eluție de paclitaxel [PES]), în timp ce aproximativ 20% au primit un evero-limus cu cobalt-crom de a doua generație (Clur-stent-ES-). Astfel, VA CARDS a fost considerat un studiu care compară în principal CABG cu DES de prima generație. Ea a arătat o reducere semnificativă a mortalității globale de la 21% cu PCI la 5% cu CABG la 2 ani de urmărire.¹³⁹

O subcohortă a studiului Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX), constând din 452 de pacienți cu diabet zaharat cu boală principală stângă sau a trei vase, a demonstrat în mod similar rate mai mari de MACCE cu PCI folosind PES în comparație cu CABG la 1 an (26% vs 14%, $p = 14\%$ de urmărire. (46,5% față de 29,6%, $p < 0,001$). Aceste constatări au fost în principal legate de o rată mai mare de revascularizare repetată în grupul PCI la 1 an (PCI 20,3% vs CABG 6,4%, $p < 0,001$) și 5 ani (PCI 35,3% vs CABG 14,6%, $p < 0,001$).^{140, 141} În ceea ce privește severitatea anatomică conform scorului SYNTAX, un beneficiu al tratamentului cu CABG a fost observat doar la acei pacienți cu diabet și boală complexă (scor SYNTAX > 33); în timp ce în CAD intermediar și mai puțin complex nu au fost demonstrate diferențe în ceea ce privește obiectivul compozit.¹³² Cu toate acestea, deoarece SYNTAX și ARTS nu au fost efectuate în mod specific la o populație diabetică, numărul limitat de pacienți din aceste subgrupe limitează concluziile care pot fi trase. Studiul ARTS a folosit doar un grup de control istoric,¹³⁴ studiul CARDia a fost oprit devreme din cauza numărului scăzut de înscrieri și a fost în mod concludent subputernicit pentru o evaluare adevărată,¹³³ iar analiza subgrupurilor diabetice a studiului SYNTAX nu a fost concepută inițial pentru a testa diferențele de mortalitate.¹³² Prin urmare, aceste studii nu au furnizat suficiente dovezi pentru a susține în mod clar una dintre cele două strategii de revascularizare.¹¹⁶ Mai mult, în afară de practica clinică curentă, CARDia, VA CARDS și subcohorta diabetică a SYNTAX nu au folosit DES de generație mai nouă. În schimb, au fost implantate predominant BMS sau DES de prima generație și comparate cu CABG.^{132, 133, 139}

Ca o consecință a acestor limitări, a fost conceput studiul FREEDOM.¹²⁴ Acest studiu prospectiv multicentric a apărut ca un adevărat studiu de reper și singurul RCT care a fost alimentat în mod adecvat pentru a compara PCI și CABG într-o cohortă exclusivă limitată la pacienții cu diabet zaharat și boli multivasale. Cu toate acestea, ca și în studiile anterioare, au fost implantate stenturi DES de prima generație (SES: 51% și PES: 43%) și nu stenturile de a doua generație, ceea ce este diferit de standardul actual de îngrijire în cardiologia intervențională. În FREEDOM, care a înrolat 1900 de pacienți cu diabet zaharat, obiectivul final compozit primar (mortalitate de orice cauză; IM non-fatal sau accident vascular cerebral non-fatal) a fost mai scăzut la pacienții tratați cu CABG comparativ cu PCI la 1 an (CABG 18,7% vs PCI 26,6%, $p = 0,005$ -124 % urmărire CABG) 11,8% față de PCI 16,8%, $p = 0,004$).¹⁴² De remarcat, acest lucru a fost legat de diferențe semnificative în mortalitatea generală (CABG 10,9% vs PCI 16,3%, $p = 0,049$) și rata IM (CABG 6,0% vs PCI 13,9%, $p < 0,001$) la 5 ani. Mai mult, incidența revascularizării repetate la 1 an după revascularizarea inițială a fost semnificativ mai mare în grupul PCI decât în grupul CABG (12,6% vs 4,8%, $p < 0,01$). Cu toate acestea, rata accidentelor vasculare cerebrale a fost invers mai mare în grupul CABG (5,2 vs 2,4%, $p = 0,03$) și nu a fost găsită nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea specifică cardiacă (DES 10,9% vs CABG 6,8%, $p = 0,12$). LIBERTATEA a fost încă limitată de rata de includere relativ scăzută a femeilor (28,6%), a pacienților cu o fracție de ejeție sub 40% (2,5%) și a pacienților cu CAD mai puțin avansat (35,5%), definit ca un scor SYNTAX mai mic de 22.^{124, 142}

Cu toate acestea, înainte de SYNTAX și FREEDOM, anatomia leziunii a fost cu greu caracterizată și scorurile pentru severitatea leziunii nu au fost utilizate deloc.¹²¹ Astfel, stratificarea cohortelor de pacienți în conformitate cu tertilele de scor SYNTAX predescrise ale severității leziunii coronariene cântăresc impactul atât al analizei substudii diabetice SYNTAX, cât și al studiului FREEDOM.^{124, 132, 140} Spre deosebire de studiile anterioare, caracteristicile inițiale din cohorta FREEDOM au vizat o populație diabetică cu risc ridicat, cu CAD destul de avansată și complexă, caracterizată printr-o rată de 83,3% a bolii multivasale, un număr mediu de leziuni de $5,7 \pm 2,2$, o lungime medie a leziunilor de $77,6 \text{ mm} \pm 2,2 \text{ mm}$, și un scor mediu de 2,6 mm SYNTAX, $AX \pm 2,8 \text{ mm}$. 8.6. Spre deosebire de SYNTAX, FREEDOM a documentat o bună aderență la medicația concomitentă în ambele grupuri: în special, în grupul PCI, aproximativ 90% dintre pacienți au primit terapie antiplachetă dublă timp de cel puțin 12 luni. În plus, FREEDOM a arătat superioritate CABG față de PCI în toate categoriile scorului SYNTAX, fără interacțiuni semnificative cu subgrupul ($p = 0,58$).¹²⁴ Tabelul 24.5 prezintă un studiu al studiilor randomizate privind revascularizarea la pacienții cu diabet zaharat.

În consecință, rezultatele studiului FREEDOM au avut un impact important asupra practicii clinice și a recomandărilor actuale ale ghidurilor. Pentru pacienții cu diabet zaharat cu CAD stabil, ghidul ACC/AHA din 2014 și-a reînnoit recomandarea anterioară în favoarea CABG față de PCI de la clasa II A la clasa I, în special dacă o grefă de arteră mamară inferioară stângă poate fi anastomozată la artera ascendentă anterioară stângă, cu condiția ca pacientul să fie un bun candidat pentru intervenție chirurgicală.¹⁴³ În mod similar, ghidul ESC/EACTS din 2014 privind revascularizarea miocardică și-a actualizat recomandarea anterioară de CABG față de PCI la pacienții cu diabet zaharat și boală multivasală cu risc chirurgical acceptabil la o recomandare de clasa I cu un nivel de evidență A.¹⁴¹ Tabelul 24.6 rezumă recomandările specifice pentru revascularizare la pacienții cu

diabet zaharat.¹⁴¹

Cu toate acestea, aceste recomandări trebuie luate în considerare în mod diferit și cu atenție. Dovezile generale rămân încă rare și derivă în cea mai mare parte, cu excepția procesului FREEDOM,¹²⁴ din studii observaționale și date de registru sau din subgrupuri de diabetici din cohorte mai mari de studiu cu puține RCT. De asemenea, în ciuda celor mai recente îmbunătățiri ale tehnologiilor de stent, inclusiv DES din a doua generație și cel mai recent schele vasculare bioresorbabile (BVS), aceste noi dispozitive nu au fost încorporate în niciun studiu care să compare DES și CABG până în prezent.¹⁴⁴ Conform datelor actuale, este incontestabil faptul că utilizarea regulată a DES de cea mai nouă generație poate duce la o reducere substanțială atât a restenozei angiografice, cât și a necesității de revascularizare repetată¹⁴⁵ în comparație cu BMS. Mai mult, un model ierarhic privind potențialul de restenoză al unui comparator individual poate fi observat într-o meta-analiză de rețea mare, cu accent pe modalitatea specifică PCI.¹³⁷ S-a observat o scădere treptată a ratei revascularizării repetate cu tehnica PCI aplicată de la POBA (creștere de 341% către CABG), la BMS (creștere de 218%), la PES de prima generație (creștere de 81%) și SES de prima generație (creștere de 47%).¹³⁷ În schimb, CoCr-EES de a doua generație ca comparator pentru CABG nu a fost asociat cu revascularizarea repetată în exces semnificativ statistic.¹³⁷ În ciuda comparării indirecte cu alte tipuri de stent, CoCr-EES a fost singurul stent care nu a fost asociat cu revascularizarea repetată în exces semnificativ statistic în comparație cu CABG.¹³⁷ Astfel, probabil, cu cât un anumit stent este mai eficient în ceea ce privește reducerea riscului, cu atât beneficiul net rezultat cu CABG¹⁴⁶ este mai puțin pronunțat. pot fi. Cu toate acestea, este posibil ca aceste meta-analize să nu țină cont pe deplin de diferențele dintre studii din cauza naturii modelelor studiilor și, prin urmare, datele trebuie interpretate cu prudență.¹³⁷ Cu toate acestea, această comparație indirectă este cel puțin generatoare de ipoteze și, prin urmare, indică faptul că decalajul de eficacitate dintre CABG și PCI la pacienții cu diabet zaharat este probabil redus cu utilizarea DES-urilor de generație mai nouă. Acest lucru reflectă necesitatea unor RCT mari care compară PCI de ultimă generație și DES de nouă generație cu tehnologia CABG actuală.

Studiul 2015 Bypass Surgery versus Everolimus-Eluting Stent Implant for Multi-Vessel Coronary Artery Disease (BEST) este singurul studiu randomizat care explorează CABG cu DES de noua generație ca comparator.¹⁴⁷ Acest RCT prospectiv, deschis, a fost conceput pentru a dovedi neinferioritatea DES de a doua generație (EES) în comparație cu CABG. Cu toate acestea, studiul a fost oprit prematur după înscrierea lentă a doar 880 dintre cei 1776 de pacienți planificați inițial. Astfel, puterea statistică a obiectivului primar predescris, definit ca deces, IM și revascularizări repetate, este inadecvată. În al doilea rând, obiectivul principal nu a dovedit non-inferioritate pentru PCI în comparație cu CABG (PCI 11% vs CABG 7,9%, $p = 0,32$ pentru non-inferioritate). În consecință, toate analizele ulterioare cu privire la datele studiului BEST ar genera doar ipoteze.^{147, 148} Într-o analiză de subgrup a studiului BEST, incluzând pacienți cu diabet ($n = 363$), a existat o rată semnificativ mai mare de obiective primare în rândul celor atribuiți PCI comparativ cu CABG (19,2% vs 9,1%, $p = 0,007$).¹⁴⁷

Cel mai recent studiu de registru observațional pe 18.446 de pacienți cu potrivire în funcție de predispoziție cu boală multivasală, a comparat PCI folosind CoCr-EES de nouă generație ($n = 9223$) cu CABG ($n = 9223$). Nu a evidențiat nicio diferență în punctul final primar al mortalității de orice cauză între PCI și CABG (PCI 3,1% vs CABG 2,9%, $p = 0,50$). În conformitate cu studiile anterioare, cercetătorii au descoperit o

nevoie mai mare de revascularizare repetată (PCI 7,2% vs CABG 3,1%, $p < 0,001$) și un

TABELUL 24.5 Studii randomizate privind revascularizarea la pacienții cu diabet

diabet			CARACTERISTICI DE BAZĂ				ENDPOINT PRINCIPAL				URMĂRIREA CLINICĂ MAXIMĂ				
AN PUBLICARE	STUDIU (NUMĂR DE REF.)	N	VÂRSTA MEDIA (ANI)	FEMEI (%)	MVD (%)	EF MEDIU (%)	DEFINIȚIE	ANI	REZULTATE	ANI	MOARTE	CV DECES	M	REVASC	AVC
Revascularizare vs MT															
2009	BARI-2D ¹²⁰	2368	62	30	31	57	Moarte	5	11,7% față de 12,2%	5	11,7% față de 12,2%	5,9% față de 5,7%	11,5% față de 14,3%	—	2,6% față de 2,8%
CABG vs MT															
2009	BARI-2D ¹²⁰	763	63	24	52	57	Moarte	5	13,6% față de 16,4%	5	13,6% față de 16,4%	8,0% față de 9,0%	10,0% față de 17,6%	—	1,9% față de 2,6%
PCI vs MT															
2009	BARI-2D ¹²⁰	1605	62	33	20	57	Moarte	5	10,8% față de 10,2%	5	10,8% față de 10,2%	5,0% față de 4,2%	12,3% față de 12,6%	—	2,9% față de 2,9%
PCI vs CABG															
2013	SINTAXA ^{4, 140}	462	65	29	100	—	Moarte, MI, accident sau repetă revascularizare	1	26,0% față de 14,2% ^a Sx scor 0-22: 20,3% vs 18,3%; Scorul Sx 23-32: 26,0% vs 12,9%; Scorul Sx > 33: 32,4% vs 12,2% ^a	5	19,5% față de 12,9%	12,7% față de 6,5% ^a	9,0% față de 5,4%	35,3% față de 14,6% ^a	3,0% față de 4,7%
2010	CARDia, ¹³³ (DES/BMS vs CABG)	510	64	26	93	—	Moarte, MI sau accident vascular cerebral	1	13,0% față de 10,5%	1	3,2% față de 3,2%	—	9,8% față de 6,0% ^a	11,8% față de 2,0% ^a	0,4% față de 2,8%
2012	FREEDOM ¹²⁴ (DES vs CABG)	1900	63	29	100	66	Moarte, IM sau accident vascular cerebral	3.8	26,6% față de 18,7% ^a Scorul Sx 0-22: 23% vs 17%; Scorul Sx 23-32: 27% vs 18%; ^{un} scor Sx > 33: 31% vs 23%	3,8	16,3% vs 10,9% vs 10,9% ^a	10,9% vs 6,8%	13,9% față de 6,0% ^a	12,6% față de 4,8% ^a	2,4% față de 5,2%
2013	VA-CARDURI ¹³⁹ (DES vs CABG)	207	62	—	—	—	Moartea sau MI	2	18,4% față de 25,3%	2	21% vs 5,0% ^a	10,8% față de 5,0%	6,2% față de 15,0%	18,9% față de 19,5%	1,0% față de 1,2%

^a p < 0,05; ^b Randomizare stratificată după modalitatea de revascularizare; ^c boala 3-vaselor; ^d analiza subgrupului.

BMS, Stent din metal goale; CABG, bypass coronarian; CV, cardiovasculare; DES, stent cu eluție de medicament; EF, fracția de ejeție; IM, infarct miocardic; MT, terapie medicală; MVD, boala multivasală; PCI, intervenție coronariană percutanată; PES, stent cu eluție de paclitaxel; Revasc, revascularizare; SES, stent cu eluție de stirolimus; Sxscore, scor SYNTAX.

(Adaptat de la Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): dezvoltat cu contribuția specială a European Intervention Association of E Percutaneous Association (JECCI) . 2014; 35(37)2541-2619.)

TABLE 24.6 Specific Recommendations for Revascularization in Patients with Diabetes

RECOMMENDATION ^(REF NUMBER)	CLASS ^a	LEVEL ^{a,b}
In stable patients with multivessel CAD and/or ischemia, revascularization is indicated to reduce cardiac adverse events. ¹⁶	I	B
In patients with stable multivessel CAD and an acceptable surgical risk, CABG is recommended over PCI. ²⁰	I	A
In patients with stable multivessel CAD and SYNTAX score, PCI should be considered as an alternative to CABG. ²⁸	IIa	B
New-generation DES are recommended over bare-metal stents. ⁷⁰	I	A
Bilateral mammary artery grafting should be considered. ⁶¹	IIa	B
In patients on metformin, renal function should be carefully monitored for 2 or 3 days after coronary angiography/PCI. ¹⁴¹	I	C

CABG, Coronary artery bypass grafting; CAD, coronary artery disease; DESs, drug-eluting stents; PCI, percutaneous coronary intervention.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

(Adapted from Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014; 35(37):2541-2619.)

Rată mai mare de IM (PCI 1,9%/an față de CABG 1,1%/an, $p < 0,001$) cu PCI. Dimpotrivă, a fost documentată o rată mai mare de accident vascular cerebral (PCI 0,7% vs CABG 1,0%, $p < 0,001$) cu CABG.¹⁴⁹ Cu toate acestea, rata mai mare de IM în grupul PCI sa dovedit a fi nesemnificativă statistic în subgrupul de pacienți cu revascularizare completă. Acest lucru confirmă descoperirile anterioare care arată că revascularizarea incompletă este asociată cu o creștere semnificativă a ratelor de IM și deces.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Într-o analiză de subgrup, au fost incluși 8096 de pacienți cu diabet (39,3% din întreaga cohortă de studiu) cu scoruri de potrivire în funcție de propensiune. Pe termen scurt (în 30 de zile) EES comparativ cu CABG a fost asociată cu un risc mai scăzut atât de deces (HR = 0,58, $p = 0,04$) cât și de accident vascular cerebral (HR = 0,14, $p < 0,0001$), dar cu un risc mai mare de IM (HR = 2,44, $p = 0,02$). Pe termen lung, EES comparativ cu CABG a fost asociată cu nicio diferență în riscul de deces (HR = 1,12, $p = 0,16$), un risc mai mic de accident vascular cerebral (HR = 0,76, $p = 0,04$), un risc mai mare de IM (HR = 1,64, $p < 0,0001$) și o rată mai mare de revascularizare (2HR, $p = 2,4$). 0,0001). Cu toate acestea, în concordanță cu constatările din populația generală, riscul mai mare de IM a fost observat doar la pacienții care au suferit revascularizare coronariană incompletă cu PCI.¹⁵²

Studiul în curs de desfășurare Evaluare Xience Everolimus-Eluting Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL) compară CABG cu PCI utilizând CoCr-EES la pacienții cu stenoză principală stângă neprotejată și poate oferi noi perspective asupra rolului revascularizării pacienților cu boli de strategii principale stângi HYPERLINK "http://ClinicalTrials.gov". Identificator: NCT01205776). Deși acest studiu nu se concentrează exclusiv pe o cohortă de pacienți cu diabet zaharat, el poate contribui și mai mult la dezbaterile privind cea mai bună modalitate terapeutică de revascularizare la pacienții cu CAD stabilă.¹⁴⁶

Progresele recente ale tehnologiei CABG includ bypass-ul coronarian direct minim invaziv, utilizarea regulată a grefelor arteriale cu rate de permeabilitate de peste 80% după 10 ani,¹⁵³ și îngrijirea perioperatorie contemporană. În special, diabetul nu pare să aibă un efect negativ asupra permeabilității arterei mamare interne sau a grefelor venoase.¹⁵⁴ Cu toate acestea, selecția grefei la pacienții cu diabet rămâne controversată. În timp ce analizele nerandomizate indică un avantaj al arterei toracice interne bilaterale la pacienții cu diabet zaharat,¹⁵⁵ alte studii evidențiază riscul crescut de infecții ale plăgii sternului și mediastinită, în special la pacienții diabetici aflați în terapie cu insulină.¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ Utilizarea conductelor arterelor radiale la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu pacienții fără diabet oferă un risc mai mare de spasm vascular și poate fi asociată cu afectarea funcției endoteliale.¹⁵⁸ Într-un RCT care a comparat

grefele radiale și grefele venoase safene pentru CABG, anchetatorii au descoperit o rată de permeabilitate semnificativ mai scăzută a grefelor arteriale radiale în comparație cu grefele venoase safene la pacienții cu diabet. În schimb, la pacienții fără diabet, rezultatele au fost opuse.¹⁵⁹ În plus, aproximativ 50% dintre pacienții cu control al glucozei moderat până la slab după CABG nu au avut diagnostic de diabet în evaluarea preoperatorie. Acest lucru poate duce inevitabil la un control perioperator inadecvat al glucozei, care este un predictor stabilit al morbidității și mortalității mai mari în spital.¹⁶⁰ În ciuda dovezilor actuale în favoarea CABG la pacienții cu diabet zaharat și CAD, în practica clinică zilnică, spre deosebire de studiile clinice, alți parametri pot influența substanțial o decizie rezonabilă și orientată către pacient. Acești factori includ riscul individual de accident vascular cerebral, fragilitatea, funcția renală și pulmonară, preferința pacientului și experiența atât a operatorului, cât și a centrului cu modalitatea de revascularizare respectivă.¹¹⁶

Stenturi Bare Metal versus Stenturi cu eliberare de medicamente de prima și a doua generație la pacienții cu diabet

Mai multe RCT, registre și meta-analize combinate au comparat PCI cu BMS versus DES de prima generație în CAD cronică la pacienții cu diabet zaharat și, prin urmare, s-au concentrat atât pe eficacitate (așa cum este evaluată printr-o rată redusă de revascularizare repetată), cât și pe siguranță (așa cum este evaluată prin rata decesului, IM sau tromboza stentului). Stent cu eluare pentru diabet și sirolimus (DIABET)¹⁶¹ și stentul cu eluție de sirolimus în tratamentul pacienților diabetici cu leziuni de arteră coronariană nativă De Novo (SCORPIUS)¹⁶² studiile au demonstrat un beneficiu semnificativ prin utilizarea SES de prima generație în comparație cu BMS. În DIABET la 270 de zile de urmărire, comparând SES cu BMS, a fost observată o reducere a revascularizării repetate (SES 6,3% vs BMS 31,3%, $p < 0,001$) și MACCE (SES 10,0% vs BMS 36,3%, $p < 0,001$).¹⁶¹ În mod similar; Datele de urmărire pe 5 ani din studiul SCORPIUS au demonstrat o reducere a revascularizării repetate (SES 12,0% vs BMS 28,0%, $p = 0,005$) și MACCE (SES 34% vs BMS 49%, $p = 0,02$).¹⁶² Cu toate acestea, reducerea MACCE a fost atribuită în principal unei rate scăzute a revascularizării repetate în ambele studii, în timp ce nu au fost raportate diferențe semnificative în parametrii obiectivului puternic, cum ar fi mortalitatea, moartea cardiacă, IM sau tromboza stentului.¹⁶¹⁻¹⁶² Astfel, în rezumat, SES a funcționat mai bine decât BMS la pacienții cu CAD și diabet. Cu toate acestea, nu a fost demonstrat un beneficiu de supraviețuire în urma utilizării SES. Rezultate similare s-au observat și la compararea celorlalte PES de prima generație cu BMS. Studiul TAXUS-IV a demonstrat

IV

superioritatea PES în ceea ce privește ratele semnificativ mai mici de in-stent

restenoză și revascularizare repetată versus BMS (PES 7,4% vs BMS 20,9%).¹⁶³ Cu toate acestea, implementarea DES de a doua generație în standardul actual de tratament al CAD cronică cu un profil optimizat de siguranță și eficacitate a schimbat dramatic abordarea terapeutică, în special la pacienții cu diabet zaharat și boli multivasale.

Într-o meta-analiză amplă a 126 RCT, inclusiv 258.544 pacienți-ani de urmărire, DES de nouă generație, stent cu eluție de zotarolimus Resolute (ZES-R), crom platină (PtCr EES) și CoCr-EES s-au dovedit a fi cele mai eficiente riscuri de reducere a vascularizației vasculare. comparație cu PCI cu BMS.¹⁶⁴ O altă analiză mare grupată a confirmat aceste constatări într-o populație exclusivă de pacienți cu diabet zaharat, cuprinzând 42 de studii cu 22.844 pacienți-ani de urmărire: Bangalore și colab. au demonstrat eficacitatea și siguranța benefică a diferitelor DES de prima și a doua generație în comparație cu BMS la pacienții cu diabet.¹⁶⁵ Nu a existat un risc crescut de tromboză de stent, inclusiv tromboză de stent foarte tardivă cu orice tip de DES. Anchetatorii au descoperit o reducere semnificativă a TVR independent de tipul de DES utilizat; cu toate acestea, amploarea acestui efect a variat cu diferite DES. În ceea ce privește rezultatele eficacității, diferitele DES au prezentat o creștere progresivă a reducerii TVR (reducerea TVR vs BMS: ZES 37%, PES 53%, SES 62% și EES 69%), EES părând a fi cel mai eficient DES. Niciunul dintre DES nu a evidențiat un risc crescut al vreunui parametri de siguranță față de BMS.¹⁶⁵

În consecință, această cea mai mare meta-analiză la pacienții cu diabet zaharat¹⁶⁵ confirmă o meta-analiză anterioară care compară DES de prima generație cu BMS la 3852 de pacienți cu diabet zaharat,¹⁶⁶ care a demonstrat în mod similar o eficacitate îmbunătățită cu rate de mortalitate comparabile pentru DES de prima generație (PES și SES) față de BMS. Prin urmare, datele derivate din Bangalore et al¹⁶⁵ transfera aceste descoperiri anterioare la pacienții cu diabet zaharat în era DES de nouă generație. O analiză comună a evaluării clinice a studiului Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System (SPIRIT) a demonstrat, de asemenea, o reducere semnificativă a decesului și combinația de deces și IM pentru CoCr-EES în comparație cu PES de prima generație la o populație generală.¹⁶⁷ În mod similar, studiul SYNTAX și o analiză comună a patru studii au demonstrat o incidență mai mică a evenimentelor CV cu EES față de PES la o populație generală.¹³⁷⁻¹⁶⁸ Dimpotrivă, în rândul pacienților cu diabet zaharat nu au existat diferențe semnificative între cele două tipuri de stent în funcție de orice parametri de siguranță și eficacitate.¹⁶⁸ Deși mai multe RCT și meta-analize au demonstrat superioritatea DES de generația mai nouă în comparație cu DES de prima generație, aceste constatări trebuie încă interpretate cu atenție, deoarece compararea datelor între diferitele tipuri și generații de stent din aceste studii a fost indirectă și, prin urmare, inherentă și limitată de acest tip de analiză.^{145,165} Pe baza acestor constatări, opinia actuală este că PES sunt inferioare așa-numitelor stenturi cu eluție de *limus* la o populație generală de pacienți. Cu toate acestea, în ceea ce privește pacienții cu diabet, controversa este încă în desfășurare. În această cohortă specifică de pacienți, datele din studii clinice randomizate mari, studii medii, analize grupate și registre au demonstrat eficacitatea și valorile de siguranță pentru PES care sunt aparent similare cu cele ale stenturilor cu limus, inclusiv SES, ZES și EES.¹⁶⁹⁻¹⁷⁰

Din cauza lipsei de studii randomizate randomizate mari cu comparație directă a diferitelor tipuri de stent la pacienții cu diabet zaharat, a apărut o dezbatere cu privire la faptul dacă diabetul poate fi de fapt călcâiul lui Ahile al stenturilor cu limus.¹⁷¹ Aceasta se referă la fundalul patofiziologic al stenturilor cu eluție de limus, deoarece la pacienții cu diabet a fost observată o atenuare a țintei mamifere a căii de semnalizare a rapamicinei

(mTOR). Acest lucru sugerează că stenturile care eluează medicamentul rapamicin (cunoscut sub numele de *sirolimus*) sau analogii săi (everolimus și zotarolimus) - denumite în general stenturi cu eluție de limus - pot fi potențial mai puțin eficiente la diabetici. Teoretic, poate face în cele din urmă PES o opțiune atractivă în această cohortă.¹⁷² Această ipoteză este susținută de observarea unui gradient crescând al ratelor de evenimente în rândul diferitelor cohorte de pacienți tratați cu EES: cu cea mai scăzută rată a evenimentelor la pacienții fără diabet, o rată intermediară a evenimentelor la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent (NIDDM) și cea mai mare rată a evenimentelor la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent (IDDM).¹⁶⁸ În schimb, după implantarea PES, un gradient similar al ratelor evenimentelor nu a fost evident.

Cu toate acestea, date mai recente susțin superioritatea EES față de PES la pacienții cu diabet. Kaul și colab. au demonstrat că PCI cu PES este inferioară EES într-o cohortă de 1830 de pacienți cu diabet.¹⁷³ În comparație cu PES, EES a fost asociată cu rate semnificativ mai scăzute ale eșecului vasului țintă a obiectivului primar (EES 2,9% vs PES 5,6%, $p = 0,005$), precum și obiectivele secundare ale MI (EES 1,2% vs PES 3,2%, $p = 0,004$), stent vs tromboză PES (1% EES, $p = 0,024\%$) = 0,002) și TVR (EES 1,2% față de PES 3,4%, $p = 0,002$) la un an de urmărire. Aceste rezultate oferă pentru prima dată dovezi privind eficacitatea și siguranța EES în comparație directă cu PES de prima generație la o anumită populație de pacienți cu diabet.¹⁷³ Acest lucru este de o importanță deosebită, deoarece studiile de revascularizare reper existente la pacienții cu diabet zaharat, și anume FREEDOM¹²⁴ și BARI-2D,¹²⁰ au fost efectuate predominant cu DES de prima generație, și anume PES și SES. Astfel, rezultatele acestei investigații cele mai actuale pot ridica întrebarea dacă rezultatele testelor FREEDOM și BARI-2D ar fi putut da rezultate diferite dacă ar fi fost efectuate folosind EES de nouă generație.^{149,174}

Mai mult, recent a apărut întrebarea despre cel mai eficient DES din a doua generație. Până în prezent, sunt disponibile doar două comparații RCT cap-la-cap între EES și ZES de nouă generație și se află într-o populație generală de pacienți. În comparația randomizată a unui stent cu eluție de zotarolimus cu un stent cu eluție de everolimus (RESOLUTE All Comers)¹⁷⁵ și studiul prospectiv randomizat privind stenturile cu eluție de zotarolimus și stenturile cu eluție de everolimus la pacienții cu boală coronariană (TWENTE), nu au fost observate diferențe semnificative de eficacitate și siguranță între ZES și EES după 2 ani.¹⁷⁶ Cu toate acestea, cu un număr relativ mic de pacienți cu diabet zaharat la RESOLUTE All Comers (23,4%) și TWENTE (21,6%), ambele studii au fost semnificativ subputernice pentru a compara rezultatele clinice în acest subgrup. Park și colab. au prezentat prima comparație directă între EES și Resolute ZES (R-ZES) la 1855 de pacienți cu diabet.¹⁷⁷ După implantarea nerestricționată a celor două DES de a doua generație, atât EES, cât și ZES au prezentat incidențe comparabile și scăzute ale eșecului leziunii țintă (EES 3,7% vs ZES 3,5%, $p = 0,899$) și tromboză stent (EES 0,8% vs ZES 0,1%, $p = 0,1$ ani). Mai mult, obiectivele compozite, definite ca mortalitate de orice cauză, orice IM și orice revascularizare, au fost similare (EES 9,1% vs ZES 10,2%, $p = 0,416$). Acest lucru sugerează un profil excelent de eficacitate și siguranță al ambelor DES de nouă generație la pacienții cu diabet.¹⁷⁷ Ghidurile europene actuale privind revascularizarea miocardică au recomandat utilizarea DES ca

dispozitiv preferat la pacienții cu diabet (clasa 1, nivel de recomandare A),¹⁴¹ întrucât ghidurile americane actuale privind gestionarea CAD stabilă nu menționează în mod specific un subtip de stent favorizat pentru revascularizare la pacienții cu diabet.¹⁴³

Stenturi cu eliberare de medicamente de a doua generație și schele vasculare bioresorbabile la pacienții cu diabet zaharat

Schelele vasculare bioresorbabile (BVS) reprezintă o abordare nouă și promițătoare a tratamentului CAD, deoarece oferă suport temporar al vaselor și livrarea de medicamente către peretele vasului.¹⁷⁸ În studiul de cohortă B ABSORB care utilizează sistemul BVS cu eluție de everolimus, la o populație generală de pacienți a fost descrisă o rată promițătoare de incidență a MACE (10%) fără nicio apariție a trombozei de schelă la următorii 3 ani.¹⁷⁹ Cu toate acestea, până în prezent există încă puține date privind utilizarea BVS la pacienții cu diabet zaharat. În mod similar, există o lipsă de date suficiente privind comparațiile cap la cap ale diferitelor DES, EES, ZES și BVS care eliberează everolimus de a doua generație la pacienții cu diabet. Prima comparație directă între EES și BVS la pacienții diabetici a fost prezentată recent de Muramatsu și colab., care au efectuat o analiză comună a studiilor ABSORB și SPIRIT.¹⁸⁰

În primul rând, nu au existat diferențe în ceea ce privește obiectivul primar, definit ca un compus de deces, vas țintă IM și TVR la 1 an între pacienții cu ($n = 136$) și fără diabet ($n = 415$) (3,7% vs 5,1%, $p = 0,64$) tratați cu BVS. Această constatare merită o considerație specifică, deoarece practic fiecare studiu anterior PCI a demonstrat rate mai mari de evenimente la pacienții cu diabet zaharat decât la pacienții fără diabet.^{168, 181} În al doilea rând, nu au existat diferențe în obiectivul primar predescris în cadrul cohortei de diabetici între cei tratați cu un BVS și cei tratați cu un EES de nouă generație ($n = 882$) (3,9% vs 6,4%, $p = 0,38$).¹⁸⁰ Deși aceste constatări trebuie încă interpretate cu prudență din cauza dimensiunii reduse a eșantionului, ele sugerează că BVS la pacienții cu diabet zaharat este fezabilă, sigură și eficientă în tratamentul leziunilor coronariene necomplexe.

CARACTERISTICI SPECIFICE ALE TERAPIEI DE REEVASCULARIZARE LA PACIENȚI CU INSULIN DEPENDENT ȘI LA PACIENȚI CU DIABET NONINSULINO-DEPENDENT, comparativ cu pacienții cu NIDDM.

¹⁴² Analizele de subgrup ale pacienților cu diabet din două studii pe scară largă au explorat beneficiul tratamentului CABG în funcție de necesarul de insulină, comparând rezultatele stratificate prin tratamentul cu insulină și folosind scorul SYNTAX ca surogat pentru complexitatea bolii coronariene. Aceste studii au dat rezultate discordante.^{140, 142} În timp ce analiza de subgrup a studiului SYNTAX, care cuprinde 452 de pacienți cu diabet, a sugerat un beneficiu mai mare pentru CABG față de PCI în grupul IDDM ($n = 182$) decât grupul NIDDM ($n = 270$),¹⁴⁰ o subanaliză a pacienților cu diabet zaharat în studiul FREEDOM a arătat o dimensiune a

efectului scăzută numeric a CABG față de PCI în grupul IDDM.¹⁴² Cel din urmă studiu a explorat rezultatele a 1850 de pacienți cu diabet, clasificați într-un grup IDDM ($n = 602$, 32,5%) și un grup NIDDM.¹⁴² Indiferent de strategia de tratament atribuită, CABG ($n = 277$) sau PCI cu DES ($n = 325$), pacienții cu IDDM au avut un prognostic clinic mai prost decât pacienții cu NIDDM. În cadrul subgrupului de IDDM, a apărut o rată semnificativ mai mare de MACE (deces, IM sau accident vascular cerebral) comparativ cu pacienții cu NIDDM (IDDM 28,7% față de NIDDM 19,5%, $p < 0,001$) la o urmărire de 5 ani. Aceste constatări s-au păstrat adevărate chiar și după ajustări pentru demografia clinică, complexitatea angiografică, așa cum a fost evaluată prin scorul SYNTAX și modul de terapie de revascularizare (HR ajustat 1,35; IC 95% 1,06-1,73). Riscul de accident vascular cerebral a crescut în mod similar în ambele grupuri.^{116,142} Aceste constatări indică faptul că CABG rămâne superioară PCI după ajustarea pentru starea diabetului, nevoia de terapie cu insulină și scorul SYNTAX.^{116, 142} Cu toate acestea, ambele subanalize au fost insuficiente pentru a evalua în mod fiabil ipoteza efectelor tratamentului CABG versus PCI în funcție de starea insulinei.¹⁸⁵ Astfel, din cauza lipsei actuale de date solide, la pacienții cu diabet zaharat utilizarea insulinei nu ar trebui să influențeze alegerea strategiei de revascularizare (CABG vs PCI), deoarece se presupune că vor obține beneficii ale tratamentului care sunt comparabile cu cele așteptate în populația globală din studiile FREEDOM și SYNTAX.¹⁸⁵

Influența tratamentului cu insulină la pacienții cu diabet zaharat cu privire la diferite DES este un punct de interes suplimentar. Stone et al.¹⁶⁸ au raportat un gradient crescător al ratelor de evenimente pe 2 ani în rândul pacienților tratați cu EES de nouă generație, cu cea mai scăzută rată a evenimentelor la subiecții fără diabet, o rată a evenimentelor intermediare la pacienții cu NIDDM și o rată crescută a evenimentelor la pacienții cu IDDM. În schimb, printre pacienții tratați cu un PES de prima generație, ratele de 2 ani ale evenimentelor adverse au fost independente de starea diabetului zaharat sau de tratamentul cu insulină. Mai mult, revascularizarea leziunii target (TVR) determinată de ischemie a fost redusă la pacienții cu NIDDM atribuiți la EES versus PES (EES 3,7% vs PES 6,3%, $p = 0,04$), în timp ce la pacienții cu IDDM a fost demonstrată o tendință pentru o rată TVR mai mare (EES 10,8% vs PES = 5,08%). Astfel, această investigație sugerează o interacțiune semnificativă la pacienții cu diabet zaharat între necesarul de insulină și tipul de stent pentru apariția TVR determinată de ischemie la 2 ani ($p = 0,01$).¹⁶⁸

LUAREA DECIZIILOR CLINICE LA PACIENȚI CU BOALA MULTIVERSALĂ CU DIABET

Au fost stabilite diverse variabile cheie care ar putea influența luarea deciziilor pentru a selecta cea mai eficientă abordare terapeutică la pacienții cu diabet zaharat și boli multivasale.¹⁴⁵ Acești parametri cuprind amploarea, anatomia și caracteristicile leziunii ale CAD, așa cum sunt evaluate prin scorul SYNTAX, riscul chirurgical, așa cum este evaluat de către

În prezent, nu există dovezi suficiente dacă supra-oritatea CABG pentru pacienții cu diabet zaharat este independentă de terapia de scădere a glicemiei și calitatea controlului glicemiei. Aproximativ un sfert dintre pacienții cu diabet din Statele Unite sunt tratați cu insulină (IDDM) și prezintă un risc mai mare de complicații după orice tip de revascularizare coronară comparativ cu pacienții fără diabet și pacienții cu NIDDM. Hiperglicemia cronică este considerată numitorul comun atât la pacienții cu IDDM, cât și la NIDDM.¹¹⁶ Impactul patofiziologic al hiperglicemiei implică inflamația sistemică, disfuncția endotelială, anomalii hemostatice și creșterea stresului oxidativ celular, toate ducând la modificări la nivel macro și microvascular.^{116, 182} Datele anterioare au demonstrat că pacienții cu IDDM supuși CABG prezintă un risc crescut de mortalitate în spital și infecții ale plăgilor.^{183, 184} Pacienții cu IDDM post-PCI prezintă un risc deosebit de mare de PCI și tromboză de stent în combinație cu o perioadă redusă de 1 an.

MANAGEMENT logistic EuroSCORE, ¹⁸⁶ EuroSCORE II, ¹⁸⁷ sau scorul Society of Thoracic Surgeons (STS), ¹⁸⁸ vârsta pacientului, - comorbiditățile preexistente și preferințele și experiența operatorului. Nivelul de îngrijire poate fi optimizat prin - implementarea rutină a echipelor multidisciplinare. ¹⁸⁹ **Orientările europene și americane** actuale întăresc necesitatea unei „echipe de inimă” multidisciplinare locale, formată dintr-un cardiolog neinvaziv, un cardiolog intervențional și un chirurg cardiac cu o recomandare de clasa I (nivel de evidență C) pentru pacienții la care luarea deciziilor terapeutice pare a fi dificilă. ¹⁴¹

¹⁴³ În ceea ce privește în special pacienții cu diabet, luarea deciziilor devine și mai complexă și mai dificilă. Diabetul este o boală sistemică cu efecte aterosclerotice destul de difuze asupra vaselor coronare, caracterizată prin diametre mai mici ale vaselor și leziuni mai lungi. Deoarece strategiile de revascularizare mecanică se adresează de obicei leziuni locale specifice, toate au o longevitate limitată. ¹⁶⁰ Prin urmare, o atenție deosebită trebuie acordată controlului glicemic optimizat. Mai mult, este necesară o stratificare rezonabilă a riscului care să diferențieze între CAD cu risc scăzut și moderat și CAD cu risc ridicat. Astfel, pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici cu CAD mai puțin severă (cu un singur vas sau cu 2 vase care nu implică artera descendentă anterioară stângă proximală) sunt candidați pentru o abordare farmacologică conservatoare. ¹²⁰

Cu toate acestea, dacă în ciuda unei terapii farmacologice de primă linie antidiabetice și antiischemice optime, simptomele clinice persistă și/sau este prezentă CAD complexă sau cu 3 vase, trebuie luate în considerare strategiile de revascularizare. ¹⁴³ În acel moment, o echipă multidisciplinară de pretratament ar trebui să discute cazul individual și să ia în considerare opțiunile de tratament disponibile și riscurile asociate. ¹⁸⁹ O colaborare dintre cardiologi invazivi, cardiologi neinvazivi și chirurghi cardiaci este considerată optimă pentru a interpreta toate informațiile disponibile și pentru a oferi o discuție bine echilibrată cu privire la cea mai eficientă și orientată spre pacient decizia privind revascularizarea miocardică. ¹⁸⁹ Prin urmare, echipa de inimă utilizează o serie de instrumente de stratificare a riscului, cum ar fi scorul STS și EuroSCORE logistic sau EuroSCORE II. Atât scorurile chirurgicale, cât și cele anatomice (scorul SYNTAX) trebuie utilizate pentru luarea deciziei finale înainte de orice procedură de revascularizare miocardică. ¹⁸⁹ Unul dintre aspectele majore în ceea ce privește severitatea și complexitatea leziunii este capacitatea de a realiza o revascularizare completă. Revascularizarea completă în CAD multivasală este în mod clar asociată cu un rezultat mai bun decât revascularizarea incompletă. Astfel, o meta-analiză mare într-o populație generală de 37.116 pacienți cu boală multivasală care au avut fie revascularizare completă ($n = 11.596$) fie incompletă ($n = 25.520$) a demonstrat un risc mai scăzut de mortalitate (RR) 0,82, $p = 0,05$ și IM nonfatal (RR 0,670, p pentru revascularizare completă) ¹⁹⁰ O altă meta-analiză cu 89.883 de pacienți a - demonstrat că revascularizarea incompletă este mai des întâlnită la PCI decât la CABG (56% vs 25%, $p < 0,001$). ¹⁹¹ În plus, revascularizarea completă a fost asociată cu o mortalitate pe termen lung mai scăzută (RR 0,71, $p < 0,001$), o rată mai scăzută a IM (RR 0,78, $p = 0,001$) și o rată mai scăzută a revascularizării coronare repetate (RR 0,74, $p < 0,001$) comparativ cu revascularizarea incompletă. ¹⁹¹ Cu toate acestea, odată ce revascularizarea completă este atinsă, rata MACCE în timpul urmăririi poate să nu fie diferită între CABG și PCI. ¹⁹² Mai mult, în prezent există o lipsă de date privind diferitele efecte ale revascularizării complete și incomplete într-o cohortă exclusiv diabetică.

Recent, așa-numitul scor funcțional SYNTAX, care

recalculează scorul anatomic SYNTAX, încorporând doar - leziunile producătoare de ischemie, așa cum sunt determinate de rezerva de flux fracționară, poate provoca luarea deciziilor clinice prin discriminarea mai bună a riscului de evenimente adverse la pacienții cu CAD complex și în special la pacienții cu risc CV crescut cu diabet. ¹⁹³ O altă dezvoltare a fost introducerea scorului SYNTAX II redefinit și validat. Absența unei abordări individualizate și a parametrilor clinici care să ajute la luarea deciziilor au fost considerate limitări majore ale scorului standard SYNTAX. Prin urmare, pe baza scorului SYNTAX definit anatomic, scorul SYNTAX II a fost recent definit și validat. ¹⁹⁴ Acest scor utilizează două variabile anatomice și șase variabile clinice pentru a prezice mortalitatea la 4 ani după CABG sau PCI. Variabilele clinice includ vârsta pacientului, clearance-ul creatininei, fracția de ejeție a ventriculului stâng, boala vasculară periferică, sexul feminin și boala pulmonară obstructivă cronică. ¹⁹⁴ Integrarea covariabilelor clinice într-o evaluare anatomică stabilită a severității CAD poate oferi un instrument mai fiabil de stratificare a riscului pentru pacienții cu boală complexă și multivasală. Acest lucru se aplică în special pentru populația cu risc CV crescut cu diabet.

Referințe

- Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE și colab.: Risc ridicat de boală cardiovasculară la pacienții cu diabet de tip 1 în Marea Britanie: un studiu de cohortă folosind baza de date de cercetare de practică generală, *Diabetes Care* 29(4):798-804, 2006.
- Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE și colab.: Ratele de mortalitate pentru toate cauzele la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 în comparație cu o populație non-diabetică din baza de date de cercetare de medicină generală din Marea Britanie, 1992-1999, *Diabetologia* 49(4):660-666, 2006.
- Schram MT, Chaturvedi N, Fuller JH și colab.: Presiunea pulsului este asociată cu vârsta și boala cardiovasculară în diabetul de tip 1: studiul Eurodiab Prospective Complications, *J Hypertens* 21(11):2035-2044, 2003.
- Pambianco G, Costacou T, Ellis D și colab.: Istoria naturală de 30 de ani a complicațiilor diabetului de tip 1: experiența studiului de epidemiologie a complicațiilor diabetului din Pittsburgh, *Diabetes* 55(5):1463-1469, 2006.
- Waden J, Forsblom C, Thorn LM și colab.: Variabilitatea A1C prezice evenimente cardiovasculare incidente, microalbuminurie și nefropatie diabetică evidentă la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, *Diabetes* 58(11):2649-2655, 2009.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, și colab.: Mortalitatea prin boala coronariană la subiecții cu diabet de tip 2 și la subiecții nondiabetici cu și fără infarct miocardic anterior, *N Engl J Med* 339:229-234, 1998.
- Gregg EW, Williams DE, Geiss L: Changes in diabet-related complications in the United States, *N Engl J Med* 371(3):286-287, 2014.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al.: Association of cardio-metabolic multimorbidity with mortality, *JAMA* 314(1):52-60, 2015.
- Fox CS, Golden SH, Anderson C și colab.: Actualizare privind prevenirea bolilor cardiovasculare la adulții cu diabet zaharat de tip 2 în lumina dovezilor recente: o declarație științifică de la American Heart Association și American Diabetes Association, *Circulation* 132(8):691-718, 2015.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD și colab.: Ghidurile ESC privind diabetul, pre-diabet și bolile cardiovasculare dezvoltate în colaborare cu EASD: grupul de lucru pentru diabet, pre-diabet și boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD), *Eur Heart J*. 2013.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S și colab.: Control intensiv al glicemiei și rezultate vasculare la pacienții cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008.
- Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 352:837-853, 1998.
- Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicațiilor la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 352:854-865, 1998.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 359(15):1577-1589, 2008.
- Group AS, Buse JB, Bigger JT, et al.: Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabet (ACCORD) trial: design and methods, *Am J Cardiol* 99(12A):21i-33i, 2007.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T și colab.: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360(2):129-139, 2009.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.: ADVANCE Collaborative Group. Controlul intensiv al glicemiei și rezultatele vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 358:2560-2572, 2008.
- Control G, Turnbull FM, Abraira C și colab.: Control intensiv de glucoză și rezultate macrovasculare în diabetul de tip 2, *Diabetologia* 52(11):2288-2298, 2009.
- Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al.: Revizuire sistematică: controlul glucozei și bolile cardiovasculare în diabetul de tip 2, *Ann Intern Med* 151(6):394-403, 2009.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S și colab.: Efectul controlului intensiv al glucozei asupra rezultatelor cardiovasculare și a morții la pacienții cu diabet zaharat: o meta-analiză a trialurilor controlate randomizate, *Lancet* 373(9677):1765-1772, 2009.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: o abordare centrată pe pacient: declarația de poziție a Asociației Americane de Diabet (ADA) și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD), *Diabetes Care* 35(6):1364-1379, 2012.
- Bennett WL, Maruthur NM, Singh S și colab.: Eficacitatea și siguranța comparativă a medicamentelor pentru diabetul de tip 2: o actualizare care include medicamente noi și combinații de 2 medicamente, *Ann Intern Med* 154(9):602-613, 2011.

23. Lamanna C, Monami M, Marchionni N și colabor.: Efectul metforminei asupra evenimentelor cardiovasculare și a mortalității: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate, *Diabetes Obes Metab* 13(3):221-228, 2011.
24. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA și colabor.: Prevenirea secundară a evenimentelor macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în studiul PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial, *Lancet* 366:1279-1289, 2005.
25. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H și colabor.: Rosiglitazona evaluată pentru rezultatele cardiovasculare vine în terapia combinată cu agenți orali pentru diabetul de tip 2 (RECORD): un studiu multicentric, randomizat, deschis, *Lancet* 373:2125-2135, 2009.
26. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.: Rosiglitazona evaluată pentru rezultatele cardiovasculare — an interim analysis, *N Engl J Med* 357(1):28-38, 2007.
27. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG și colabor.: Utilizarea pioglitazonei și insuficiența cardiacă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boli cardiovasculare preexistente: date din studiul PROactive (PROactive 08), *Diabetes Care* 30(11):2773-2778, 2007.
28. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R și colabor.: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial, *Lancet* 359(9323):2072-2077, 2002.
29. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R și colabor.: Tratatamentul cu acarboză și riscul de boli cardiovasculare și hipertensiune arterială la pacienții cu toleranță redusă la glucoză: studiul STOP-NIDDM, *JAMA* 290(4):486-494, 2003.
30. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al.: Un studiu al efectelor agenților hipoglicemici asupra complicațiilor vasculare la pacienții cu diabet zaharat la adulți. II. Rezultatele mortalității, *Diabetes* 19(Suppl):789-830, 1970.
31. Un studiu al efectelor agenților de hipoglicemie asupra complicațiilor vasculare la pacienții cu diabet zaharat la adulți. VI. Raport suplimentar privind evenimentele nefatale la pacienții tratați cu tolbutamidă, *Diabetes* 25(12):1129-1153, 1976.
32. Seltzer HS: Un rezumat al criticilor aduse constatărilor și concluziilor Programului de Diabet al Grupului Universității (UGDP), *Diabetes* 21(9):976-979, 1972.
33. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA și colabor.: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or gliburid monotherapy, *N Engl J Med* 355(23):2427-2443, 2006.
34. Garber A, Henry RR, Ratner R și colabor.: Liraglutida, un analog al peptidei 1 asemănătoare glucagonului uman o dată pe zi, oferă îmbunătățiri susținute în controlul glicemic și greutate timp de 2 ani ca monoterapie în comparație cu glimepiridă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetes Obes Metab* 13(4):348-2015.
35. Seck T, Nauck M, Sheng D și colabor.: Siguranța și eficacitatea tratamentului cu sitagliptin sau glipizidă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlați inadecvat cu metformină: un studiu de 2 ani, *Int J Clin Pract* 64(5):562-576, 2010.
36. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB și colabor.: Efectul pioglitazonei în comparație cu glimepiridă asupra grosimii carotidei intima-media în diabetul de tip 2: un studiu randomizat, *JAMA* 296(21):2572-2581, 2006.
37. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K și colabor.: Comparație între pioglitazonă și glimepiridă privind progresia aterosclerozei coronariene la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: studiul controlat randomizat PERISCOPE, *JAMA* 299(13):1561-1573, 2008.
38. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP și colabor.: Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în grupul de studiu al diabetului. Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008.
39. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T și colabor.: Eficacitatea și siguranța linagliptinului pe 2 ani în comparație cu glimepiridă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlați inadecvat cu metformină: un studiu randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate, *Lancet* 380(9840): 475-472-4.
40. Selvin E, Bolen S, Yeh HC și colabor.: Rezultate cardiovasculare în studiile de medicamente orale pentru diabet: o revizuire sistematică, *Arch Intern Med* 168(19):2070-2080, 2008.
41. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH și colabor.: Scăderea mortalității asociată cu utilizarea metforminei în comparație cu monoterapie cu sulfoniluree în diabetul de tip 2, *Diabetes Care* 25(12):2244-2248, 2002.
42. Morgan CL, Poole CD, Evans M, et al.: Ce urmează după metformină? O evaluare retrospectivă a rezultatului terapiei de a doua linie, de scădere a glicemiei la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, *J Clin Endocrinol Metab* 97(12):4605-4612, 2012.
43. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT și colabor.: Relația doză-răspuns între medicamentele sulfonilureice și mortalitatea în diabetul zaharat de tip 2: un studiu de cohortă bazat pe populație, *CMAJ* 174(2):169-174, 2006.
44. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V și colabor.: Risc de boli cardiovasculare și mortalitate pentru toate cauzele în rândul pacienților cu diabet de tip 2 medicamente antidiabetice orale prescrise: studiu de cohortă retrospectiv folosind baza de date de cercetare de practică generală din Regatul Unit, *BMJ* 339, 2009, b4731.
45. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE și colabor.: Design și caracteristicile inițiale ale studiului CARdiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA(R)), *Diab Vasc Dis Res* 12(3):164-174, 2015.
46. Rosenstock J, Marx N, Johansen OE, și colabor.: Efectele cardiovasculare ale medicamentelor pentru diabet: facerea vârstelor întindecate mai strălucitoare ca Carolina, *Ann Intern Med* 158(6):499, 2013.
47. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE și colabor.: Studiile privind rezultatele cardiovasculare în diabetul de tip 2 și controversa sulfonilureei: justificarea studiului CAROLINA cu comparator activ, *Diab Vasc Dis Res* 10(4):289-301, 2013.
48. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, *N Engl J Med* 369(14):1317-1326, 2013.
49. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes, *N Engl J Med* 369(14):1327-1335, 2013.
50. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW și colabor.: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 373(3):232-242, 2015.
51. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al.: Insuficiență cardiacă, saxagliptin și diabet zaharat: observații din studiul randomizat SAVOR-TIMI 53, *Circulation* 130(18):1579-1588, 2014.
52. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC și colabor.: Rațiune, proiectare și caracteristici inițiale în evaluarea lixisenatidei în sindromul coronarian acut, un studiu pe termen lung asupra obiectivului cardiovascular al lixisenatidei versus placebo, *Am Heart J* 169(5), 2015.631-87.
53. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome, *N Engl J Med* 373(23):2247-2257, 2015.
54. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 28(4):311-322, 2016.
55. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM și colabor.: Rațiune, proiectare și caracteristici inițiale ale unui studiu randomizat, controlat cu placebo, privind rezultatul cardiovascular al Empagliflozin (RESULTAT EMPA-REG), *Cardiovasc Diabetol* 13:102, 2014.
56. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 373(22):1092-1094, 2015.
57. McGuire DK, Marx N, Inhibirea cotransportului de sodiu-glucoză-2 pentru reducerea evenimentelor cardio-vasculare la pacienții cu risc ridicat cu diabet zaharat, *Eur Heart J*, 5 mai 2016. pii: ehv110. [Epub înainte de tipărire].
58. Cannon CP: Dislipidemie mixtă, sindrom metabolic, diabet zaharat și boli cardiovasculare: implicații clinice, *Am J Cardiol* 102:5L-9L, 2008.
59. Soran H, Durrington PN: Susceptibilitatea LDL și subfracțiile sale la glicaj, *Curr Opin Lipidol* 22(4):254-261, 2011.
60. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, și colabor.: Lipoproteine bogate în trigliceride și colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate la pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare: dovezi și îndrumări pentru management, *Eur Heart J* 32(11):1345-1361, 2011.
61. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C și colabor.: Trigliceride și boli cardiovasculare: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 123(20):2292-2333, 2011.
62. Keech A, Simes RJ, Barter P și colabor.: Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul FIELD): studiu controlat randomizat, *Lancet* 366(9500):1849-1861, 2005.
63. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA și colabor.: Efectul fenofibratului asupra necesității tratamentului cu laser pentru retinopatia diabetică (studiu FIELD): un studiu controlat randomizat, *Lancet* 370(9600):1687-1697, 2007.
64. Scott R, O'Brien R, Fulcher G și colabor.: Efectele tratamentului cu fenofibrat asupra riscului de boli cardiovasculare la 9.795 de persoane cu diabet de tip 2 și diferite componente ale sindromului metabolic : studii Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), *Diabetes Care* 32(3):493-498, 2009.
65. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB și colabor.: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362(17):1563-1574, 2010.
66. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D și colabor.: Efectul fibrelor asupra riscului cardiovascular este mai mare la pacienții cu niveluri ridicate de trigliceride sau profil de dislipidemie aterogenă: o revizuire sistematică și meta-analiză, *J Cardiovasc Pharmacol* 57(2):267-272, 2011.
67. Jun M, Foote C, Lv J și colabor.: Efectele fibraților asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Lancet* 375(9729):1875-1884, 2010.
68. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association privind ghidurile de practică, *Circulation* 129(25 Suppl 2): S1-S45, .
69. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias, *Rev Esp Cardiol* 64(12):1168e1-e60, 2011.
70. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colabor.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după sindrom coronar acut, *N Engl J Med* 372(25):2387-2397, 2015.
71. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, și colabor.: Rationale and design of IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: ytorin Efficacy International Trial): comparație de ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monoterapie asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu sindrom coronarian acut, *Am Heart J* 2, 1826-(53): 2826-(5)
72. Lambert G, Charlton F, Rye KA și colabor.: Baza moleculară a funcției PCSK9, *Atherosclerosis* 203(1):1-7, 2009.
73. Robinson JG, Farnier M, Krempf M și colabor.: Eficacitatea și siguranța alirocumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 372(16):1489-1499, 2015.
74. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD și colabor.: Eficacitatea și siguranța evolucumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 372(16):1500-1509, 2015.
75. Sattar N, Preiss D, Murray HM și colabor.: Statine și riscul de diabet incident: o meta-analiză colaborativă a studiilor randomizate cu statine, *Lancet* 375(9716):735-742, 2010.
76. Investigatorii AH, Boden WE, Probstfield JL și colabor.: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine, *N Engl J Med* 365(24):2255-2267, 2011.
77. Group HTC, Landray MJ, Haynes R și colabor.: Efectele niacinei cu eliberare prelungită cu laropirant la pacienții cu risc ridicat, *N Engl J Med* 371(3):203-212, 2014.
78. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M și colabor.: Efectele torcetrapib la pacienții cu risc crescut de evenimente coronariene, *N Engl J Med* 357(21):2109-2122, 2007.
79. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M și colabor.: Efectele dalcetrapib la pacienții cu un sindrom coronarian acut recent, *N Engl J Med* 367(22):2089-2099, 2012.
80. Landmesser U: Boala arterelor coronare: HDL și bolile coronariene-perspective noi, *Nat Rev Cardiol* 11(10):559-560, 2014.
81. Luscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, et al.: High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target, *Circ Res* 114(1):171-182, 2014.
82. Rivanto M, Rohrer L, von Eckardstein A, și colabor.: HDL disfuncțional: de la structură-funcție- relații la biomarkeri, *Handb Exp Pharmacol* 224:337-366, 2015.
83. Nilsson PM, Cederholm J: Diabet, hipertensiune și studii privind rezultatele: prezentare generală 2010, *Diabetes Care* 34 (Suppl 2): S109-S113, 2011.
84. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR și colabor.: Tendințe în controlul tensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: date din Registrul Național al Diabetului Suedez (NDR), *Blood Press* 20(6):348-354, 2011.
85. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al.: Mecanisme de hipertensiune în sindromul cardiometabolic , *J Hypertens* 27(3):441-451, 2009.
86. Studiul Hipertensiunii în Diabet (HDS): II. Risc crescut de complicații cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 hipertensivi, *J Hypertens* 11:319-325, 1993.
87. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG și colabor.: Efectele scăderii intensive a tensiunii arteriale și a aspirinei cu doze mici la pacienții cu hipertensiune arterială: rezultatele principale ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii (HOT). HOT Study Group, *Lancet* 351(9118):1755-1762, 1998.
88. Controlul strict al tensiunii arteriale și riscul de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group, *BMJ* 317(7160):703-713, 1998.
89. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al.: Asocierea tensiunii arteriale sistolice cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 36): studiu observațional prospectiv, *BMJ* 321(7258):412-419, 2000.
90. Group AS, Cushman WC, Evans GW și colabor.: Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362(17):1575-1585, 2010.
91. Bangalore S, Kumar S, Lobach I și colabor.: Țintele tensiunii arteriale la subiecții cu diabet zaharat de tip 2/glicemia insuficientă a jeun: observații din metaanalizele tradiționale și bayesiene cu efecte aleatorii ale trialurilor randomizate, *Circulation* 123(24):2799-2810, 2011.
92. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T și colabor.: Comparația tratamentelor antihipertensive în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții diabetici vârstnici: rezultatele studiului suedez la pacienții bătrâni cu hipertensiune-2. STOP Hypertension-2 Study Group, *J Hypertens* 18(11):1671-1675, 2000.
93. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, și colabor.: Reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții diabetici hipertensivi la terapie de primă linie cu un inhibitor ECA în comparație cu un regim de tratament bazat pe diuretice/beta-blocante: o subanaliza proiectului Captopril Prevention, *Diabetes Care* 24(12):20912-2091, 2001.
94. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, et al.: The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: limb de scădere a tensiunii arteriale: efecte la pacienții cu diabet de tip II, *J Hypertens* 26(11):2103-2111, 2008.
95. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K și colabor.: Evenimente cardiovasculare în timpul diferitelor terapii pentru hipertensiune la pacienții cu diabet, *J Am Coll Cardiol* 56(1):77-85, 2010.
96. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 351(19):1941-1951, 2004.
97. Investigatorii ONTARGET, Yusuf S, Teo KK și colabor.: Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare, *N Engl J Med* 358(15):1547-1559, 2008.
98. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ și colabor.: Puncte finale cardiorenale într-un studiu de aliskiren pentru diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 367(23):2204-2213, 2012.
99. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ și colabor.: Caracteristici inițiale în studiul Aliskiren în diabetul de tip 2 utilizând obiective cardio-renal (ALTITUDE), *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 13(3):387-393, 2012.
100. Allcock DM, Sowers JR: Cele mai bune strategii pentru managementul hipertensiunii în diabetul de tip 2 și obzitate, *Curr Diab Rep* 10(2):139-144, 2010.
101. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL și colabor.: Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotiazidă pentru hipertensiune la pacienții cu risc ridicat, *N Engl J Med* 359(23):2417-2428, 2008.

100. Ferroni P, Basili S, Falco A și colab.: Activarea trombocitelor în diabetul zaharat de tip 2, *J Thromb Haemost* 2(8):1282-1291, 2004.
101. Belch J, MacCuish A, Campbell I, și colab.: Studiul privind prevenirea progresiei bolii arteriale și diabetului (POPADAD): studiu controlat cu placebo, randomizat factorial, a aspirinei și a antioxidanților la pacienții cu diabet și boală arterială periferică asimptomatică, *BMJ* 337, 2008, a1840.
102. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T și colab.: Aspirina în doză mică pentru prevenirea primară a evenimentelor aterosclerotice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 300(18):2134-2141, 2008.
103. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, și colab.: Asociația utilizării aspirinei cu sângerări majore la pacienții cu și fără diabet, *JAMA* 307(21):2286-2294, 2012.
104. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF și colab.: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu diabet: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 339, 2009, b4531.
105. Prezentare generală în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiplachetare-I: prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral prin terapia antiplachetă prelungită la diferite categorii de pacienți. Colaborarea Antiplatelet Trialists, *BMJ* 308(6921):81-106, 1994.
106. Studii antitrombotici C: Meta-analiză colaborativă a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat, *BMJ* 324(7329):71-86, 2002.
107. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM și colab.: Aspirina pentru prevenirea bolilor cardiovasculare: asocierea dozei de aspirină și clopidogrel cu tromboză și sângerare, *Ann Intern Med* 150(6):379-386, 2009.
108. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, et al.: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 363(10):930-942, 2010.
109. Libby P, Theroux P: Fiziopatologia bolii coronariene, *Circulation* 111:3481-3488, 2005.
110. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q: rezultate ale registrului OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), *Circulation* 102:10914-20001.
111. Harskamp RE, Park DW: Intervenția coronariană percutanată la pacienții cu diabet: ar trebui influențată alegerea stenturilor? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 11:541-553, 2013.
112. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, et al.: Rezultate pe termen scurt și lung după stentarea cu mai multă vase la pacienții cu diabet, *J Am Coll Cardiol* 43:1348-1354, 2004.
113. McAlister FA, Man J, Bistritz L, și colab.: Diabet și chirurgie de bypass coronarian: o examinare a controlului glicemic perioperator și a rezultatelor, *Diab Care* 26:1518-1524, 2003.
114. Lawrie GM, Morris Jr GC, Glaeser DH și colab.: Influența diabetului zaharat asupra rezultatelor operației de bypass coronarian. Urmărirea a 212 pacienți diabetici la zece până la 15 ani după intervenție chirurgicală, *JAMA* 256:2967-2971, 1986.
115. Piccolo R, Giustino G, Mehran R, et al.: Stable coronary artery disease: revascularization and invasive strategy, *Lancet* 386:702-713, 2015.
116. Giustino G, Dangas GD: Revascularizare chirurgicală versus intervenție coronariană percutanată și terapie medicală optimă la pacienții cu diabet zaharat cu boală coronariană multi-vasală, *Prog Cardiovasc Dis* 306-315, 2015.
117. Brown TM, Voeks JH, Bittner V, et al.: Atingerea obiectivelor optime de terapie medicală pentru adulții din SUA cu boală coronariană: rezultate din studiul REGARDS, *J Am Coll Cardiol* 63:1626-1633, 2014.
118. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA și colab.: Intervenție multifactorială intensivă pentru boala arterială coronară stabilă: terapie medicală optimă în studiul COURAGE, *J Am Coll Cardiol* 55:1348-1358, 2010.
119. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, et al.: Revascularizarea coronariană (chirurgicală sau percutanată) scade mortalitatea după primul an la subiecții diabetici, dar nu la subiecții non-diabetici cu boală multivasculară: o analiză din Studiul de Medicină, Angioplastie sau Chirurgie (MASS II), *Circulație* 114(Suppl.): 114(Suppl.).
120. Grupul de studiu BARI 2D, Frye RL, August P și colab.: A trial randomized of therapies for type 2 diabet and coronary artery disease, *N Engl J Med* 360(24):2503-2515, 2009.
121. Luthra S, Leiva-Juarez MM, Taggart DP: Revizuire sistematică pentru boala coronariană stabilă la pacienții cu diabet zaharat, *Ann Thorac Surg* 100:2383-2397, 2015.
122. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al.: Controlul factorilor de risc pentru prevenirea secundară a bolii coronariene în studii randomizate mari, *J Am Coll Cardiol* 61(15):1607-1615, 2013.
123. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ și colab.: Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: rezultate din studiul Clinical Outcomes Using Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), *Circulation* 117(110):1283-1291, 2008.
124. Farkouh ME, Dangas GD, Leon MB și colab.: Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial, *Am Heart J* 155:215-223, 2008.
125. Ryden L, Grant PJ, Anker SD și colab.: Ghidurile ESC privind diabetul, pre-diabet și bolile cardiovasculare dezvoltate în colaborare cu EASD, *Eur Heart J* 34:3035-3087, 2013.
126. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, și colab.: Douăsprezece sau 30 de luni de terapie antiplachetă duală după stenturi cu eluție de medicamente, *N Engl J Med* 371:2155-2166, 2014.
127. Giustino G, Baber U, Sartori S, și colab.: Durata terapiei antiplachetare duale după implantarea de stent cu eliberare de medicamente: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *J Am Coll Cardiol* 65:1298-1310, 2015.
128. Wu ZK, Wang JJ, Wang T și colab.: Rezistența la clopidogrel la pacienții cu boală coronariană și sindrom metabolic: rolul hiperglicemiei și al obezității, *J Geriatr Cardiol* 12(4):378-382, 2015.
129. Wiott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ și colab.: Beneficiu clinic mai mare al terapiei antiplachetare orale mai intensive cu prasugrel la pacienții cu diabet zaharat în Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Trombolizina în circulația miocardică, infarctul miocardic 38 118(16):1626-1636, 2008.
130. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, și colab.: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienții cu sindrom coronar acut și diabet: un substudiu din studiul PLATelet inhibition and Outcomes (PLATO), *Eur Heart J* 31(24):3006-3016, 2010.
131. Niles NW, McGrath PD, Malenka D și colab.: Supraviețuirea pacienților cu diabet zaharat și boală coronariană multivasculară după revascularizarea coronariană chirurgicală sau percutanată: rezultatele unui studiu prospectiv regional amplu. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group, *J Am Coll Cardiol* 37(4):1008-1015, 2001.
132. BanningA, Westaby S, Morice MC și colab.: Pacienți diabetici și nondiabetici cu boală coronariană principală stângă și/sau cu 3 vase: comparație a rezultatelor la chirurgie cardiacă și stenturile cu eluție de paclitaxel, *J Am Coll Cardiol* 55(11):1067-1075, 2010.
133. Kapur A, Hall RJ, Malik IS și colab.: Comparație randomizată a intervenției coronariene percutanate cu bypass-ul arterei coronare la pacienții cu diabet. Rezultatele pe 1 an ale studiului CARDIA (Coronary Artery Revascularization in Diabetes), *J Am Coll Cardiol* 55(5):432-440, 2010.
134. Onuma Y, Wykryzkowska JJ, Garg S și colab.: Urmărirea pe 5 ani a revascularizării coronariene la pacienții cu diabet zaharat cu boală coronariană multivasculară: perspective din studiile ARTS (Studiul Terapie Revascularizării Arteriale)-II și ARTS-I, *JACC Cardiovasc Interv* 4(32.3,13,13).
135. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.: Un studiu prospectiv de istorie naturală a sclerozei aterosclerozei coronariene, *N Engl J Med* 364(3):226-235, 2011.
136. Investigatorii Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI): Comparație între chirurgie bypass coronarian cu angioplastia la pacienții cu boală multivasculară, *N Engl J Med* 335(4):217-225, 1996.
137. Bangalore S, Toklu B, Feit F, și colab.: Rezultate cu intervenția chirurgicală de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutanată pentru pacienții cu diabet zaharat: pot stenturile cu eliberare a medicamentelor de generație nouă să depășească decalajul? *Circulation Cardiovasc Interv* 7(4):518-525, 2014.
138. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, și colab.: Rezultatele de cinci ani după operația de bypass coronarian cu stenting pentru tratamentul bolii multivasculară: analiza finală a studiului randomizat Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS), *J Am Coll Cardiol* 46(4):575-581, 2.
139. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC și colab.: Intervenția coronariană percutanată versus bypassul coronarian la veteranii din Statele Unite cu diabet zaharat, *J Am Coll Cardiol* 61(8):808-816, 2013.
140. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC și colab.: Tratatamentul bolii coronariene complexe la pacienții cu diabet zaharat: rezultate de 5 ani care compară rezultatele operației de bypass și intervenția coronariană percutanată în studiul SYNTAX, *Eur Cardiothorac Surg* 43(5):1006-1013, 2013.
141. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, și colab.: 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization : the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene de Intervenție Percutanată a Inimii (IAPCI) 35(37):2541-2619, 2014.
142. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA și colab.: Rezultatul pe termen lung al PCI versus CABG la pacienții diabetici cu insulină și netratați cu insulină: rezultate din studiul FREEDOM, *J Am Coll Cardiol* 64(12):1189-1197, 2014.
143. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, și colab.: 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS actualizarea ghidului pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică și Asociația Americană pentru Chirurgie Preventivă, Asociația Cardiovasculară, Asociația Cardiovasculară, Asociația de Angajare and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons, *Circulation* 130(19):1749-1767, 2014.
144. Toklu B, Bangalore S: Comparație între chirurgia grefei arterei coronare și intervenția coronariană percutanată la pacienții cu diabet zaharat, *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 17:21, 2015.
145. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M și colab.: Rezultate pe termen scurt și lung cu stenturi coronariene cu eluție de medicamente și metale goale: o analiză de comparație a tratamentului mixt a 117.762 de ani pacienți de urmărire din studiile randomizate, *Circulation* 125:2873-2891, .
146. -a schimbat de-a lungul anilor diferența de mortalitate dintre intervenția coronariană percutanată și bypass-ul coronarian la persoanele cu boli de inimă și diabet? O revizuire sistematică și meta-regresie, *BMJ Open* 5(12):e010055, 2015.
147. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, și colab.: Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease, *N Engl J Med* 372(13):1204-1212, 2015.
148. Buchanan GL, Chieffo A, Colombo A: Există încă un avantaj de supraviețuire pentru a ocoli intervenția chirurgicală față de intervenția percutanată în epoca modernă? *Prog Cardiovasc Dis* 58(3):335-341, 2015.
149. Bangalore, GuoY, Samadashvili și colab.: Stenturi cu eluție de Everolimus sau chirurgie de bypass pentru boala coronariană multivasculară, *N Engl J Med* 372:1213-1222, 2015.
150. Hannan EL, Wu C, Watford G și colab.: Revascularizare incompletă în era stenturilor cu eluție de medicamente: impact asupra rezultatelor adverse, *JACC Cardiovasc Interv* 2:17-25, 2009.
151. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A și colab.: Cuantificarea și impactul bolii coronariene netratate după intervenția coronariană percutanată: scorul SYNTAX rezidual, *J Am Coll Cardiol* 59:2165-2174, 2012.
152. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, și colab.: Stenturi cu eluție de Everolimus versus chirurgie de bypass a arterei coronare pentru pacienții cu diabet zaharat și boală multivasculară, *Circ Cardiovasc Interv* 8(7):e002626, 2015.
153. Tector AJ, Schmahl TM, Janson B, și colab.: The internal mammary artery graft. Longevitatea sa după bypass coronarian, *JAMA* 246:2181-2183, 1981.
154. Schwartz L, Kip KE, Frye RL și colab.: Coronary bypass graft patency in patients with diabet in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), *Circulation* 106:2652-2658, 2002.
155. Kinoshita T, Asai T, Nishimura O, și colab.: Off-pump bilateral versus single skeletonized internal artery toracic grafting in patients with diabet, *Ann Thorac Surg* 90:1173-1179, 2010.
156. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA și colab.: Grefa de arteră mamară internă bilaterală îmbunătățește supraviețuirea la pacienții diabetici: o urmărire de 30 de ani a cohortelor potrivite cu scorul de propensie, *Circulation* 126:2935-2942, 2012.
157. Nakano J, Okabayashi H, Hanyu M, și colab.: Factori de risc pentru infecția plăgii după grefarea bypass arterială coronară fără pompă : ar trebui recoltate arterele toracice interne bilaterale la pacienții cu diabet? *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:540-545, 2008.
158. Choudhary BP, Antoniadou C, Brading AF și colab.: Diabetul zaharat ca predictor pentru vasoreactivitatea arterei radiale la pacienții supuși grefei de bypass coronarian, *J Am Coll Cardiol* 50:1047-1053, 2007.
159. Goldman S, Sethi GK, Holman W, și colab.: Grefele de artere radiale versus grefele de venă safenă în chirurgia de bypass coronarian: un studiu randomizat, *JAMA* 305:167-174, 2011.
160. Aronsson D, Edelman ER: Boala arterei coronare și diabetul zaharat, *Heart Failure Clin* 12:117-133, 2016.
161. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ și colab.: Comparație randomizată a stentului cu eluție de sirolimus versus stentul standard pentru revascularizarea percutanată la pacienții cu diabet: studiul Diabet și Stent cu eluție de sirolimus (DIABETES), *Circulation* 121:2175-20183, 20185.
162. Sinning JM, Baumbart D, Werner N și colab.: Rezultatele de cinci ani ale studiului multicentric, randomizat, controlat, deschis al stentului CYPHER Sirolimus-Eluting in the Treatment of Diabetic Patients with deNovo Native Coronary Artery Lesions (SCORPIUS) study: a german multicentric controlled investigation on the Heart Stents Efficacy Diabet J. 163:446-453, 2012.
163. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L și colab.: Rezultate cu stentul TAXUS cu eluție de paclitaxel pe bază de polimer la pacienții cu diabet zaharat: studiul TAXUS, *J Am Coll Cardiol* 45(8):1172-1179, 2005.
164. Bangalore S, Toklu B, Fusaro M, și colab.: Stenturi metalice goale, stenturi durabile cu eluare a medicamentelor polimerice și stenturi biodegradabile cu eluare a medicamentelor polimerice pentru boala coronariană: metaanaliză de comparație a tratamentului mixt, *BMJ* 347, f6625: 2013.
165. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, și colab.: Rezultate cu diverse eluții de medicamente sau stenturi metalice goale la pacienții cu diabet zaharat: analiza comparativă a tratamentului mixt a 22.844 de ani pacienți de urmărire din studiile randomizate, *BMJ* 345:e5170, 2012.
166. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al.: Eluarea medicamentelor și stenturile metalice goale la persoanele cu și fără diabet: o meta-analiză a rețelei de colaborare, *BMJ* 337, 2008. a1331.
167. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ și colab.: Meta-analiză a stenturilor cu eluție de everolimus versus paclitaxel cu eluare a bolii arterei coronare: rezultatele finale pe 3 ani ale grupului de studii clinice SPIRIT (Evaluarea clinică a sistemului de stent coronarian cu eluție de everolimus Xience V, pacienții cu tratament coronarian Novo, cu deficiență arterială), *Cardiovasc Interv* 6:914-922, 2013.
168. Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, et al.: Răspunsuri clinice diferențiate la stenturile coronariene cu eluție de everolimus și paclitaxel la pacienții cu și fără diabet, *Circulation* 124(8): 893-900, 2011.
169. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N și colab.: Valoarea pe termen lung a stenturilor cu eluare de sirolimus și paclitaxel peste stenturile metalice goale la pacienții cu diabet zaharat, *Eur Heart J* 28:26-32, 2007.
170. Stankovic G, Cosgrave J, Chieffo A, și colab.: Impactul stenturilor cu eluție de sirolimus și paclitaxel asupra rezultatului la pacienții cu diabet zaharat și stentarea în mai mult de o arteră coronară, *Am J Cardiol* 98:362-366, 2006.

171. Kastrati A, Massberg S, Ndrepepa G, et al.: Este diabetul călcăiul lui Ahile al stentului cu limus? *Circulație* 124:869-872, 2011.
172. OstA, Svensson K, Ruishalme I și colab.: Semnalizarea mTOR atenuată și autofagia îmbunătățită în adipocite de la pacienții obezi cu diabet de tip 2, *Mol Med* 16:235-246, 2010.
173. Kaul U, Bangalore S, Ashok Seth MHA, și colab.: Stenturi coronare cu eluție de paclitaxel versus everolimus în diabet, *NEngl J Med* 373:1709-1719, 2015.
174. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, și colab.: Stenturi cu eluție de Everolimus versus intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare pentru pacienții cu diabet zaharat și boală multivasală, *Circ Cardiovasc Interv* 8(7):e002626, 2015.
175. Silber S, Windecker S, Vranckx P, și colab.: Utilizarea randomizată nerestricționată a două stenturi coronariene cu eliberare de medicament de nouă generație: rezultate de 2 ani legate de pacient versus stent din studiul RESOLUTE All Comers, *Lancet* 377:1241-1247, 2011.
176. Tandjung K, Sen H, Lam MK și colab.: Rezultat clinic după întreruperea strictă a terapiei antiplachetare duale după 12 luni la pacienții din lumea reală tratați cu stenturi Xience V cu eluție de zotarolimus de a doua generație Resolute și cu eluție de everolimus: Urmărire pe 2 ani a testului randomizat, *J AmENTE Cardiol*. 61:2406-2416, 2013.
177. Park KW, Lee JM, Kang SH și colab.: XIENCE V/PROMUS cu eluție de Everolimus versus stenturi RESOLUTE cu eluție de zotarolimus la pacienții cu diabet, *JACC Cardiovasc Interv* 7:471-481, 2014.
178. Onuma Y, Serruys PW: Schele bioresorbabile: apariția unei noi ere în revascularizarea coronară percutanată și periferică? *Circulation* 123:779-797, 2011.
179. Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM și colab.: Dinamica modificărilor peretelui vasului în urma implantării schele vasculare bioresorbabile Absorb everolimus-eluting: a multi imaging modality study at 6,12, 24 and 36 months, *EuroIntervention* 9(11):124, 124, 124.
180. Muramatsu T, Onuma Y, van Geuns RJ și colab.: Rezultatele clinice de un an ale pacienților diabetici tratați cu schele vasculare bioresorbabile cu eluție de everolimus: o analiză comună a studiilor ABSORB și SPIRIT, *JACC Cardiovasc Interv* 7:482-493, 2014.
181. Schoos MM, Clemmensen P, Dangas GD: Stenturi cu eluție de droguri de a doua generație și schele vasculare bioresorbabile la pacienții cu diabet zaharat, *JACC Cardiovasc Interv* 7(5):494-496, 2014.
182. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH: Cardiomiopatie diabetică: dovezi, mecanisme și implicații terapeutice, *Endocr Rev* 25:543-567, 2004.
183. Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S, și colab.: Determinanți ai duratei de ședere după intervenția chirurgicală de bypass coronarian, *Circulation* 92:II20-II24, 1995.
184. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, și colab.: Diabetul zaharat crește mortalitatea și morbiditatea pe termen scurt la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass a arterei coronare, *J Am Coll Cardiol* 40:418-423, 2002.
185. Marso SP, McGuire DK: Strategii de revascularizare coronariană la pacienții cu diabet și boală coronariană multivasală: a fost scris capitolul final? *J Am Coll Cardiol* 64(12):1198-1201, 2014.
186. Roques F, Michel P, Goldstone AR, et al.: The logistic EuroSCORE, *EurHeart J* 24:881-882, 2003.
187. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al.: EuroSCORE II, *Eur Cardiothorac Surg* 41:734-744, 2012.
188. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G și colab.: The Society of Thoracic Surgeons 2008 modele de risc de chirurgie cardiacă: grefa de bypass coronarian partea 1, *Ann Thorac Surg* 88:S2-S22, 2009.
189. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, et al.: Raționamentul pentru luarea deciziilor în echipă cardiacă pentru pacienții cu boală coronariană stabilă, complexă, *Eur Heart J* 34:2510-2518, 2013.
190. Aggarwal V, Rajpathak S, Singh M, și colab.: Rezultate clinice bazate pe caracterul complet al revascularizării la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate: o meta-analiză a studiilor privind bolile coronariene cu mai multe vase, *EuroIntervention* 7(9):1095-1102, 2012.
191. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, și colab.: Rezultate după revascularizarea completă versus incompletă a pacienților cu boală coronariană multivasală: o meta-analiză a 89883 de pacienți înrolați în studii clinice randomizate și studii observaționale, *J Am Coll Cardiol* 62(16):1421-1431, .
192. Sarno G, Garg S, Onuma Y, și colab.: Impactul completității revascularizării asupra rezultatului de cinci ani în intervenția coronariană percutanată și pacienții cu grefă cu bypass coronarian (din studiul ARTS-II), *Am J Cardiol* 106:1369-1375, 2010.
193. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R și colab.: Scorul SYNTAX funcțional pentru evaluarea riscului în boala coronariană cu mai multe vase, *J Am Coll Cardiol* 58(12):1211-1218, 2011.
194. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, și colab.: Caracteristici anatomice și clinice pentru a ghida luarea deciziilor între chirurgia de bypass coronarian și intervenția coronariană percutanată pentru pacienți individuali: dezvoltarea și validarea scorului SYNTAX II, *Lancet* 381:639-650, 2013.

Angina pectorală la pacienții cu dovezi de ischemie miocardică și fără boală coronariană obstructivă



Puja K. Mehta, Janet Wei și C. Noel Bairey Merz

INTRODUCERE, 374

TERMINOLOGIE, 375

EPIDEMIOLOGIE, 376

Simptome, 377

Fiziopatologie, 377

Disfuncție microvasculară coronariană cu boală coronariană semnificativă, 379

Disfuncție microvasculară coronariană

cu boală miocardică structurală și infiltrativă, 379

Disfuncția microvasculară coronariană și cardiomiopatia Takotsubo, 380

Fenomenul de curgere lentă coronariană, 380

TESTE DE DIAGNOSTIC, 380

Testarea reactivității coronariene invazive, 380 Modalități de imagistică

neinvazivă, 381

STRATEGII TERAPEUTICE, 385

Terapia antiaterosclerotică, 385

Terapia antianginoasă, 385

Nocicepție cardiacă anormală, 387

Terapia hormonală postmenopauză, 387

CONCLUZII, 388

REFERINȚE, 388

INTRODUCERE

Tratamentul anginei pectorale și dovezile ischemiei miocardice la testul de stres fără boală coronariană obstructivă (CAD) prin angiografie este o provocare. Denumit anterior *sindromul cardiac X*, se credea că acest sindrom avea un prognostic benign cardiovascular; cu toate acestea, datele NHLBI-Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) și alte studii demonstrează că până la 50% dintre acești pacienți au disfuncție microvasculară coronariană (CMD), care are un prognostic cardiovascular advers.^{1,2} Pacienții cu CMD au mai multe șanse să fie femei de vârstă mijlocie, care au o frecvență ridicată a aterosclei la ecografie coronariană intravasculară (IVUS) și se confruntă cu o rată anuală de evenimente cardiace adverse de 2,5%,³ care include infarctul miocardic (IM), accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă congestivă și moartea subită cardiacă. Această rată a evenimentelor adverse este semnificativ mai mare în comparație cu martorii comunitari asimptomatici. Pe lângă WISE, alte studii din Europa și Canada au raportat, de asemenea, riscul crescut de rezultate adverse în rândul celor cu ischemie și fără CAD obstructiv.^{4,5} În timp ce disfuncția endotelială coronariană și afectarea rezervei vasodilatatoare microvasculare sunt de o importanță deosebită în patofiziologia bolii cardiace ischemice la femei, un studiu recent a demonstrat că CMD poate fi foarte răspândită atât la bărbați, cât și la femei, deși acest lucru rămâne să fie confirmat de studii prospective mai mari.⁶ Pe lângă disfuncția microvasculară, diagnosticale de luat în considerare la pacienții cu angină persistentă și fără BC obstructivă includ vasospasmul coronarian (angina Prinzmetal) cu și fără punte miocardică,⁷ nocicepție cardiacă anormală, precum și etiologii noncardiace. Este important ca clinicianul să țină cont de diagnosticul diferențial larg al pacienților care prezintă dureri toracice și care nu au CAD OBSTRUCTIV (Fig. 25.1).

Întrucât CMD poate fi detectată în mod neinvaziv prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET),⁸ **imagistica** prin rezonanță magnetică cardiacă de stres (CMR),^{9,10} și rezerva de flux coronarian Doppler (CFR) cu eco de stres, în funcție de expertiza individuală a centrului, standardul de aur pentru diagnosticul său este testarea invazivă a reactivității coronariene. Succesul terapeutic se ancorează de obicei pe certitudinea diagnosticului; Testarea reactivității coronariene folosind perfuzii intracoronare de adenosină, acetilcolină și nitroglicerina

pentru a evalua funcția endotelială și nonendotelială microvasculară și macrovasculară (epicardică) (Tabelul 25.1) ar trebui luată în considerare la pacienții cu semne și simptome de ischemie dacă nu se găsește CAD obstructivă. Testarea reactivității coronariene poate fi efectuată în siguranță în laboratoarele de cateterism cu operatori cu experiență.¹¹⁻¹³ Atât cele endoteliale-¹² și non-endotelial-dependent¹¹ anomaliiile stratifică pacienții cu risc pentru viitoare evenimente cardiovasculare, precum și caracterizează căile mecanice către terapia directă.¹

Două dintre problemele legate de diagnostic și, în cele din urmă, de tratament la pacienții simptomatici cu ischemie, dar fără CAD obstructivă sunt confuzia terminologiei din literatura de specialitate pentru a descrie acest grup de pacienți și lipsa criteriilor standardizate de diagnostic. Pentru a aborda acestea, anchetatorii Grupului Internațional de Studiu al Tulburărilor Vasomotorii Coronare (COVADIS) au propus standarde internaționale pentru criteriile de diagnostic ale tulburărilor vasomotorii coronariene, cu scopul de a facilita cercetarea în acest domeniu și de a îmbunătăți îngrijirea acestei populații de pacienți.¹⁴ Lipsesc studii mari, randomizate, controlate cu placebo privind rezultatele terapeutice, iar ghidurile actuale din SUA nu abordează în mod specific diagnosticul și tratamentul CMD.^{15,16}

Schimbarea terapeutică a stilului de viață, aspirina în doze mici și terapia hipolipemiantă sunt recomandate datorită prevalenței mari a aterosclerozei coronariene și a riscului de evenimente cardiace adverse. Dovezile colectate la pacienții cu sindrom cardiac X predominant general au investigat utilizarea **p**-blocantelor, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I), L-argininei, nitraților, blocantelor canalelor de calciu, rano leneză, derivați de xantină, **a**-blocante, contrapulsatii externe îmbunătățite, terapie cu medicamente triciclice, ameliorarea simptomelor cognitive și comportamentale ale stresului. parametrii de testare și funcția endotelială cu rezultate variabile. Tratamentul pacienților ar trebui să se concentreze pe două obiective principale: (1) terapia antiaterosclerotică și anti-ischemică pentru a reduce riscul de evenimente cardiace adverse și (2) ameliorarea anginei pectorale pentru a îmbunătăți calitatea vieții.

Acest capitol oferă o privire de ansamblu asupra CMD și discută metodele de diagnostic disponibile în prezent pentru

detectarea acestuia, cum ar fi

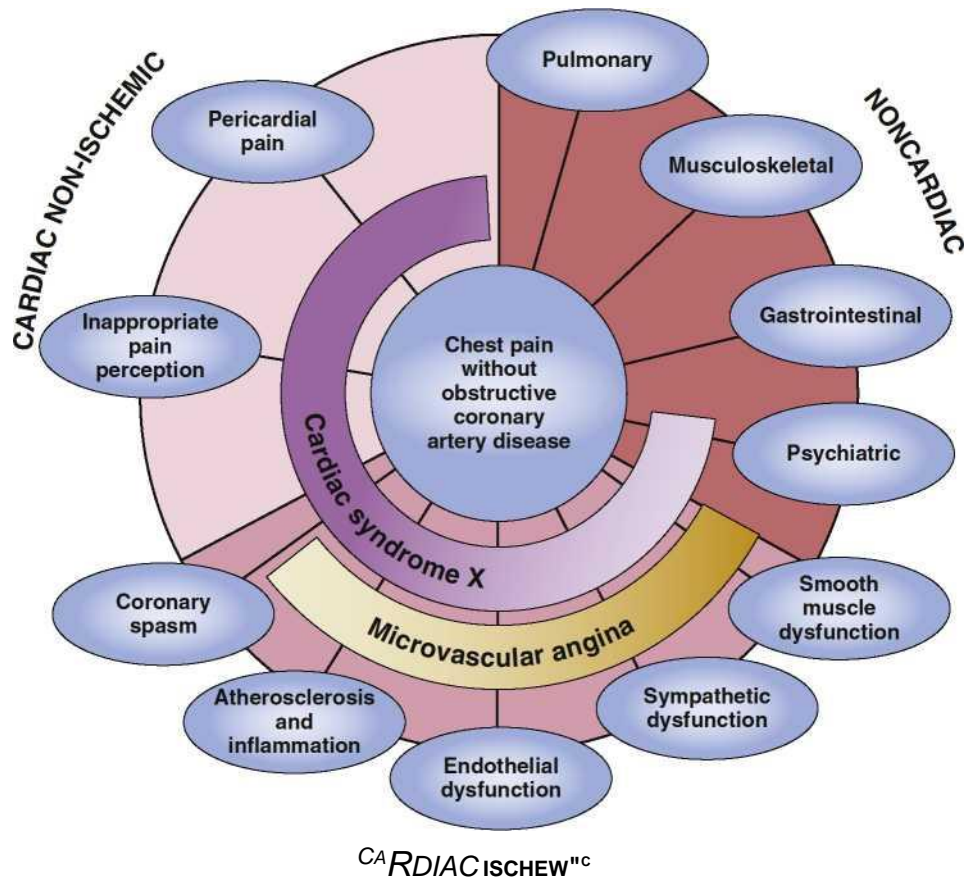


FIG. 25.1 Differential diagnosis of chest pain without obstructive coronary artery disease. Clinician should keep in mind the wide differential diagnosis for patients who present with chest pain and no obstructive coronary artery disease (CAD) and note that features can overlap. (From Marinescu MA, Loffler AI, Ouellette M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:210-220.)

TABELUL 25.1 Componentele testării reactivității coronariene

	DISFUNCTIE MICROVASCULARĂ	DISFUNCTIE MACROVASCULARĂ
non-endothelial dependent	CFR redus la adenozină (CFR < 2,5)	Vasoreactivitate anormală la nitroglicerină (% modificarea diametrului < 20%)
Endothelial dependente	Reducerea CBF la acetilcolină (modificarea % a CBF < 50%)	Vasoreactivitate anormală la acetilcolină (% modificarea diametrului < 5%)

CBF, fluxul sanguin coronarian; CFR; rezerva de flux coronarian.

precum și intervenții farmacologice și nonfarmacologice care pot fi utilizate pentru acești pacienți, cu înțelegerea că cea mai bună

abordare este dezvoltarea unui regim bazat pe nevoile și caracteristicile individuale ale pacientului. Având în vedere cunoștințele în curs de desfășurare, propunem ca ghidurile existente pentru angina pectorală instabilă/non-denivelarea ST pentru tratarea sindromului cardiac X¹⁵ și ghiduri pentru angina pectorală stabilă cronică¹⁶ de la Asociația Americană a Inimii (AHA)/Colegiul American de Cardiologie (ACC) să fie modificate pentru a include strategiile terapeutice analizate aici (Caseta 25.1).

TERMINOLOGIE

Sindromul cardiac X este un termen învechit care a descris triada durerii toracice tipice anginoase, dovezi de ischemie prin

un test de efort pozitiv cu depresie > 0,1 mV a segmentului ST și artere coronare cu aspect normal pe angiografie. În 1973, Harvey Kemp a inventat pentru prima dată „sindromul cardiac X” în editorialul său ¹⁷ pe un studiu al lui Arbogast și Bourassa. În studiul lor, Arbogast și Bourassa au comparat două grupuri de pacienți care au dezvoltat angină pectorală cu stimularea atrială: cei cu artere coronare cu aspect normal din punct de vedere angiografic (grupul X) față de cei cu ateroscleroză coronară obstructivă. ¹⁸ O definiție mai strictă constă din următoarele criterii: (1) disconfort toracic indus de efort, asemănător anginei; (2) dovezi de ischemie prin deprimarea segmentului ST la electrocardiografie în timpul episodului anginos; (3) artere coronare cu aspect normal pe angiografie; (4) nicio dovadă de vasospasm coronarian epicardic spontan sau inductibil; și (5) absența patologiei structurale cardiace sau a bolilor sistemice, cum ar fi hipertrofia ventriculară stângă, boala cardiacă valvulară, cardiomiopatie sau diabet.

Din punct de vedere istoric, pacienții cu sindrom cardiac X au format un subgrup prost definit de pacienți cu angină pectorală despre care se credea că au un sindrom benign cu un prognostic cardiovascular bun și au fost adesea excluși de la îngrijirea cardiacă continuă. În ciuda deceniilor de muncă în Europa și Statele Unite ale Americii, sindromul cardiac X rămâne o provocare pentru clinicianul practicant, fără un tratament randomizat de amploare sau studii cu rezultate majore adverse cardiace (MACE). Acest lucru se datorează parțial lipsei de criterii de diagnostic standardizate și parțial datorită diversității căilor mecanice care joacă un rol în patofiziologia acestei tulburări eterogene. De la mijlocul anilor 2000, odată cu progresele în modalitățile imagistice de diagnostic și tehnicile invazive de evaluare a fiziologiei/fluxului coronarian și a perfuziei miocardice, a devenit clar că cel puțin 50% dintre pacienții cu sindrom cardiac X au CMD. Utilizarea termenului de sindrom cardiac X este acum considerată *depășită* atunci când se referă la pacienții care au dovezi obiective de ischemie miocardică și nu au ateroscleroză obstructivă.

Din 2013, termenul *MINOCA* a fost folosit pentru a descrie „infarctul miocardic și nicio boală coronariană obstructivă” atunci când cauza nu este clară. ¹⁹ Criteriile pentru MINOCA includ definiția universală a IM prin creșterea troponinei și simptomele ischemice sau modificări ale electrocardiogramei (ECG) și nicio stenoză coronariană semnificativă (> 50% sau mai mult în arterele coronare epicardiale). ²⁰ Prevalența MINOCA este estimată a fi între 2% și 10% ¹⁹ și este mai probabil să apară la femei și la cei mai tineri în comparație cu cei care prezintă CAD obstructiv. ²¹⁻²³ Un diagnostic de MINOCA ar trebui să determine clinicianul să ia în considerare alte cauze de IM, cum ar fi miocardita, cardiomiopatia, vasospasmul coronarian, CMD sau o tulburare trombotică, așa cum au subliniat de Pasupathy și colab. ²⁰ în **tabelul 25.2**. Cel mai recent, termenul *ANOCA* a fost propus să se refere la acei pacienți cu „angină pectorală și fără boală coronariană obstructivă”.

EPIDEMIOLOGIE

TABELUL 25.2 Considerații de diagnostic în evaluarea infarctului miocardic cu artere coronariene neobstructive (MINOCA)

TULBURARE CLINICĂ	INVESTIGARE DE DIAGNOSTIC
Tulburări noncardiace	
Insuficiență renală	Creatinina serică
Embolie pulmonară	CTPA sau imagistica de ventilație/perfuzie

Tulburări cardiace

Tulburări miocardice

Cardiomiopatie (takotsubo, dilatată, hipertrofică) Ventriculografie stângă, Echo, CMR

Miocardită CRP, CMR, EMB

Traume sau leziuni miocardice Istoric (traumatisme, chimioterapie), CMR

Infarct indus de tahiaritmie Monitorizarea aritmiei

Tulburări coronariene

Disecție coronariană ascunsă (disecție aortică care implică valvă, disecție coronariană spontană) Eco, angiografie CT

Spasm indus de simpatomimetic Depistarea drogurilor (de exemplu,

Spasm coronarian epicardic Test de provocare ACh

Spasm microvascular Test de provocare ACh

Disfuncție microvasculară CFR

Fenomen de curgere lentă coronariană Număr de cadre TIMI

Ruperea plăcii/tromb coronarian Ecografia intravasculară

Embolii coronarieni Eco (tromb ventricular stâng sau valvular)

Tulburări trombotice

Factorul V Leiden Ecranul tulburării de trombofilie

Deficitul de proteine C & S

Ach, acetilcolină; *CMR*, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă; *CRP*, proteină C reactivă; *CT*, tomografie computerizată; *CTPA*, tomografie computerizată angiografie pulmonară; *EMB*, biopsie endomiocardică; *TIMI*, Tromboliza în infarctul miocardic. (Din Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Ce, când, cine, de ce, cum și unde a infarctului miocardic cu artere coronariene non-obstructive (MINOCA). *Circ J*. 2015;80:11-16.)

($p < 0,001$) avea artere coronare normale din punct de vedere angiografic; femeile fără CAD obstructivă au avut de peste patru ori mai multe șanse decât bărbații să fie readmise la spital pentru simptome/SCA în decurs de 6 luni. ²⁴ În Registrul Național de Date Cardiovasculare din SUA (NCDR) al pacienților supuși angiografiei coronariene pentru angină stabilă ($n = 375.886$), 51,2% dintre femei nu au avut CAD obstructiv, comparativ cu 33,3% dintre bărbați, ²⁷ și pe baza acestor date NCDR, s-a estimat că aproximativ 3 milioane de femei americane au CMD. Dintre cele 168.322 de femei din NCDR, femeile de culoare au avut cea mai mică rată de CAD obstructivă semnificativă în comparație cu femeile hispanice, native americane, asiatice și albe, non-hispanice (41,7% față de 45,3%, 55%, 53% și, respectiv, 50%). Numeroși factori au fost propuși pentru a explica această diferență de sex în prezentarea bolii cardiace ischemice. ²⁸ Datorită unui model difuz de depunere a plăcii în arteră și a remodelării pozitive exterioare a peretelui arterial, fără a avea o zonă clară specifică de stenoză în arteră, aceste leziuni nu sunt susceptibile de intervenții percutanate și, astfel, pacientul este etichetat în mod fals drept „fără CAD semnificativ”. În studiul WISE asupra femeilor cu semne și simptome de ischemie și fără CAD obstructivă pe angiografie, ecografia intravasculară a demonstrat o placă aterosclerotică la până la 80% dintre femei.

TABLE 25.3 Prevalence of No Obstructive Coronary Artery Disease in Women Compared to Men

	NO./TOTAL (%)		
	Women	Men	p Value
Acute Coronary Syndrome			
GUSTO	343/1768 (19.4)	394/4638 (8.4)	< 0.001
TIMI 18	95/555 (17)	99/1091 (9)	< 0.001
Unstable angina	252/826 (30.5)	220/1580 (13.9)	< 0.001
TIMI IIIa	30/113 (26.5)	27/278 (8.3)	< 0.001
MI without ST-segment elevation	41/450 (9.1)	55/1299 (4.2)	0.001
MI with ST-segment elevation	50/492 (10.2)	119/1759 (6.8)	0.02

GUSTO, Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries; MI, myocardial infarction; TIMI, Thrombosis In Myocardial Infarction.
 From Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. JAMA. 2005;293:477-484.

Simptome

Angina pectorală stabilă este cea mai frecventă manifestare inițială a bolii cardiace ischemice la femei, în timp ce IM acut și moartea subită sunt manifestări inițiale mai frecvente la bărbați.^{30, 31} Femeile raportează mai multă angină pectorală decât bărbații,^{31a} în parte datorită conștientizării somatice mai mari la femei.^{31b} În timp ce atât bărbații, cât și femeile se confruntă cu simptome anginoase tipice și atipice, aproximativ jumătate dintre bărbați au simptome tipice față de o treime dintre femei.^{31c} Într-un studiu recent amplu, multicentric, asupra bărbaților și femeilor simptomatice cu suspectare de CAD, durerea toracică a fost simptomul principal la aproximativ trei sferturi atât din bărbați, cât și din femei, deși mai multe femei au caracterizat - durerea ca strivire, presiune, strângere sau strângere.^{31d} Pacienții cu CMD pot avea atât simptome tipice, cât și atipice de angină pectorală. Pe lângă simptomele induse de efort sau efort, aceștia pot raporta simptome în repaus și simptome prelungite. Dispneea la efort este frecventă și ar trebui considerată un echivalent al anginei. Deoarece testarea de rutină a stresului cardiac este concepută pentru a detecta CAD obstructivă, CMD poate fi omisă.^{31e} Având în vedere simptomele atipice și rezultatele testelor nedidiagnostice, acești pacienți pot fi diagnosticați greșit ca având o cauză psihiatrică sau gastrointestinală a simptomelor lor. Disfuncția endotelială, disfuncția mușchilor netezi, capacitatea vasodilatatoare microvasculară afectată, tonusul vasomotor în repaus crescut și anormalitatea nociceptivă cardiacă anormală contribuie în diferite grade la un pacient individual.^{31f} Având în vedere sarcina mare a factorilor de risc cardiovascular și a morbidității asociate, este rezonabil să se trateze empiric pentru CMD dacă testele de diagnosticare pentru detectarea acesteia nu sunt disponibile.^{31g}

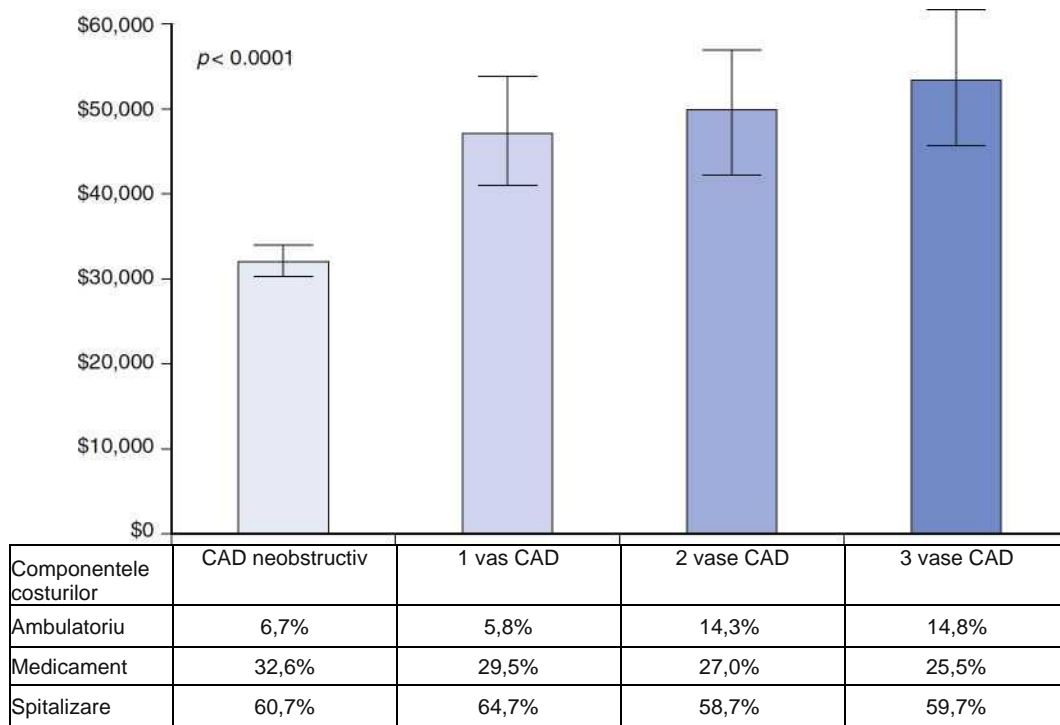
Durerea toracică persistentă la 1 an după angiografie la femeile fără CAD obstructivă prezice evenimente cardiovasculare, cu o rată de două ori mai mare a evenimentelor compuse [IM nonfatal, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și deces cardiovascular (CV)] comparativ cu cele fără durere toracică persistentă.³² Se estimează că aproximativ 50% dintre femeile care se prezintă pentru evaluarea durerii toracice continuă să aibă simptome la 5 ani.³³ Acești pacienți se prezintă în mod repetat la clinicieni și la camerele de urgență căutând răspunsuri pentru simptomele lor persistente și au o anxietate asociată considerabilă din cauza absenței unui diagnostic clar; sunt supuși testelor cardiace repetate, contribuind la costuri ridicate ale asistenței medicale. În studiul WISE pe 883 de femei, cele fără CAD obstructiv au avut o estimare a costului mediu pe durata vieții de 767 288 USD (interval de încredere 95% [CI] 708 480 USD—826 097 USD), cheltuielile crescând odată cu creșterea numărului de vase cu CAD (Fig. 25.2).³³

Condițiile medicale, cum ar fi depresia și anxietatea, pot

contribui, de asemenea, la angina pectorală și trebuie abordate și gestionate în mod corespunzător, deoarece pacienții cu piept persistent

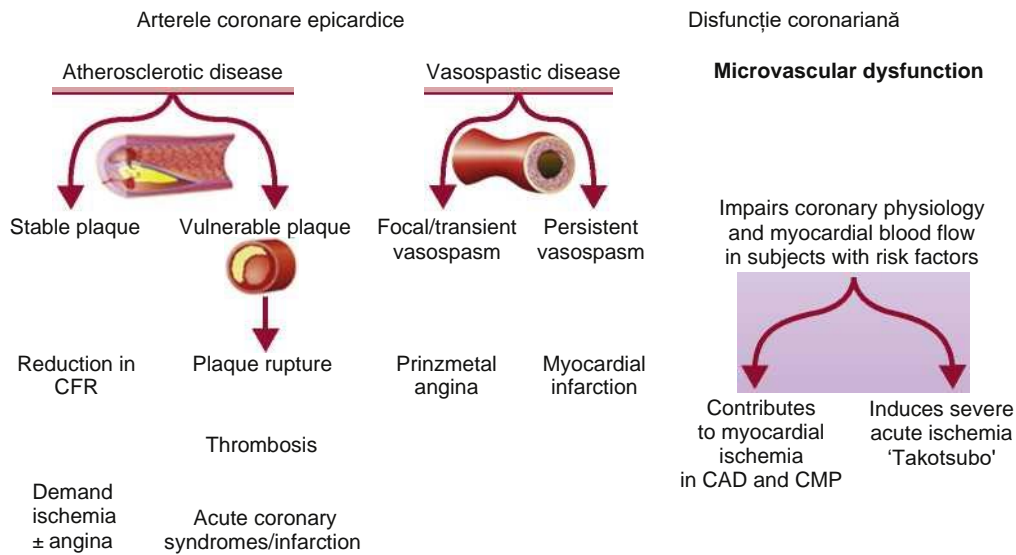
durerea, dar nicio obstrucție coronariană, au o prevalență mai mare a depresiei și anxietății și este mai probabil să aibă nevoie de medicație psihiatrică.²⁸ Alături de tulburările de dismotilitate esofagiană, o tulburare de panică ar trebui luată în considerare și la cei cu dureri toracice recurente, care sunt disproporționate cu dovezile obiective de ischemie găsite la testare. Într-un studiu al pacienților simptomatici cu artere coronare normale din punct de vedere angiografic, s-a constatat că 34% îndeplinesc criteriile Manualului de diagnostic și statistic al tulburărilor mintale pentru a avea o tulburare de panică.³⁴ Într-un studiu pilot de la Amsterdam pe 20 de pacienți cu durere toracică și fără CAD obstructivă la angiografie, care au fost examinați cu State Scale și Trait Scale din State-Trait Anxiety Inventory, cei cu anxietate ridicată au prezentat mai multă ischemie la imagistica de perfuzie miocardică în comparație cu cei cu anxietate scăzută.³⁵ În 2014, Vaccarino et al. au raportat o diferență de sex în ischemia miocardică legată de stres mental la pacienții cu antecedente de IM. Ischemia indusă de stres mental a fost mai frecventă la femeile mai tinere (vârsta < 50 de ani) în comparație cu bărbații de vârstă egală, iar această diferență de sex nu a fost evidentă la cei mai în vârstă de 50 de ani.³⁶ Stresul mental a fost asociat cu disfuncția endotelială coronariană,³⁷⁻³⁹ iar femeile mai tinere pot fi în special susceptibile la efectele cardiace adverse ale stresului mental.

Flziopatologie



SMOCHIN. 25.2 Nicio boală coronariană obstructivă nu este asociată cu costuri ridicate ale asistenței medicale. Pe măsură ce severitatea bolii coronariene (CAD) crește, costurile de asistență medicală cresc; cu toate acestea, nicio CAD obstructivă nu are un cost ridicat de îngrijire a sănătății care este comparabil cu CAD obstructiv. CAD, Boala coronariană. (Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al. Povara economică a anginei la femeile cu suspectare de boală cardiacă ischemică: rezultate de la National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute, sponsorizată de Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Circulation. 2006;114:894-904).

Mecanismele ischemiei miocardice



Aceste trei mecanisme se pot suprapune

SMOCHIN. 25.3 Mecanisme ale ischemiei miocardice. Diferite anomalii structurale și funcționale care duc la ischemie se pot suprapune. CAD, Boala coronariană; CFR, rezerva de flux coronarian; CMP, cardiomiopatie. (Din Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. Eur Heart J. 2014;35:1101-1111.)

eroziunea plăcii și microembolizarea pot juca un rol mai important în boala cardiacă ischemică la femei. ²⁸⁻⁴⁴⁻⁴⁵

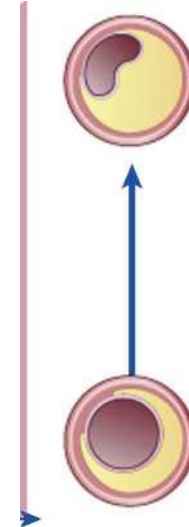
Funcția endotelială este afectată de îmbătrânire, stres oxidativ, modificări ale stării hormonale și afecțiuni precum hipertensiune și diabet. S-a demonstrat că celulele progenitoare endoteliale derivate din măduva osoasă sunt importante în repararea vasculară, iar numărul redus sau capacitatea de regenerare a acestor celule poate juca un rol în disfuncția

microvasculară. ⁴⁶ Pacienții cu disfuncție microvasculară au mai multe șanse de a avea hipertensiune arterială, rezistență la insulină și hiperlipidemie comparativ cu populația generală; în studiul WISE – factorii tradiționali de risc cardiac păreau a fi modest legați

Termen apropiat

obstructivă semnificativă. Acest lucru poate deveni evident când

Systolic dysfunction
Regional wall motion -----
Decreased segmental perfusion
Diastolic dysfunction -----
Micro-infarction/myocardial fibrosis -----
Altered metabolism/abnormal ST segment—
Decreased subendocardial perfusion
Endothelial and microvascular dysfunction -----



la CMD atunci când este diagnosticat prin testarea invazivă a

Exposure time of mismatch in myocardial oxygen supply/demand

FIG. 25.4 Coronary microvascular dysfunction and ischemic cascade. It has been hypothesized that repetitive bouts of microvascular ischemia and injury trigger a cascade of events over time that progress to overt manifestations of obstructive coronary artery disease and/or systolic dysfunction. (From Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1561-1575.)

reactivității coronariene sau când este diagnosticat prin indicele de rezervă anormal de perfuzie miocardică (MPRI) la imagistica CMR. La 100 de femei suspectate de boală cardiacă ischemică (vârsta medie 54 ± 10 ani) fără CAD obstructivă și cu ateroscleroză măsurată cu ultrasunete intravasculare, circumferința taliei și tensiunea arterială sistolică au fost asociate în mod independent cu prezența și severitatea plăcii, după ajustarea pentru mai mulți factori, inclusiv vârsta, diabetul zaharat, antecedentele familiale de CAD, înlocuirea hiperlipidicului, hiperlipidemia, hipolipidicului și hiperlipidemia.

Dereglarea echilibrului simpato-vagal determinată de variabilitatea frecvenței cardiace și sensibilitatea baroreflexă alterată a fost, de asemenea, implicată la pacienții cu sindrom cardiac X.⁴⁸⁻⁴⁹ Funcția anormală a nervului adrenergic cardiac măsurată prin imagistica plană nucleară¹²³ I- meta-iodobenzilguanidină (*m* IBG) la pacienții cu sindrom cardiac X nu a fost raportată anterior și nici la pacienții cu sindrom cardiac X.⁵⁰

S-a emis ipoteza că CMD poate duce la scăderea perfuziei subendocardice și că accesele repetitive de ischemie microvasculară pot duce la microinfarcte, fibroză și disfuncție diastolică, cu leziuni miocardice progresive și disfuncție sistolică (Fig. 25.4). În 2014, spasmul microvascular coronarian indus de acetilcolină a fost asociat cu disfuncția diastolică determinată prin ecocardiografie la pacienții fără BC obstructivă.⁵¹ Am demonstrat că într-o cohortă de femei care au fost supuse testelor invazive de reactivitate coronară pentru diagnosticul de CMD, peste o treime au avut presiuni diastolice ale ventriculului stâng crescute > 15 mmHg.^{51a} Având în vedere epidemia actuală de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată, care are și predominanță feminină, a fost propusă și este în curs de investigare o legătură mecanică între CMD și insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție conservată (HFpEF).⁵²

Disfuncție microvasculară coronariană cu boală coronariană semnificativă

CMD poate apărea concomitent cu ateroscleroza coronariană

Prelungit

pacienții rămân simptomatici în ciuda intervenției coronare percutanate; în astfel de cazuri, trebuie suspectat vasospasmul coronarian legat de plasarea stentului și/sau CMD. Fenomenul de nerefux după intervenție este asociat cu un prognostic mai rău și se crede că lipsa refluxului apare din cauza funcției microvasculare anormale. CMD nu poate fi exclusă ca cauză de angină la cei cu CAD obstructivă, deoarece la același pacient, angina poate apărea din cauza stenozei epicardice dinamice și/sau a disfuncției microvasculare și/sau a spasmului coronarian. Acest punct este subliniat în ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ECS) din 2013 privind managementul bolii coronariene stabile. Pentru diagnosticul de angină microvasculară, ghidurile ECS oferă o recomandare de clasa IIa pentru ecocardiografia de stres cu dobutamina și IIb pentru testarea reactivitate coronariană invazivă.⁵³ În schimb, ghidurile actuale ale ACC/AHA din SUA privind boala cardiacă ischemică stabilă nu abordează specificul testării diagnostice pentru CMD.⁵⁴

Disfuncție microvasculară coronariană cu boală miocardică structurală și infiltrativă

Studiile pe pacienții cu sindrom cardiac X au exclus adesea pacienții cu boală cardiacă structurală, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică (HCM) sau cardiomiopatia dilatativă. Studiul WISE i-a exclus și pe cei cu boală cardiacă structurală și/sau cardiomiopatie. CMD a fost demonstrată la cei cu cardiomiopatii hipertrofice și infiltrative, cum ar fi amiloidoza. În timp ce un diagnostic de disfuncție microvasculară este de obicei pus la acei pacienți în care boala cardiacă structurală, cum ar fi HCM, este exclusă, trebuie menționat că pacienții cu HCM s-au dovedit a avea un CFR scăzut în comparație cu indivizii sănătoși. Pacienții cu HCM cu un CFR scăzut au avut rate mai mari de evenimente la 3 ani comparativ cu cei cu rezervă normală de flux (79% vs 17%, $p < 0,0001$).⁵⁵ În plus, acei pacienți cu HCM care erau asimptomatici, dar aveau un CFR anormal au avut un risc de evenimente de 10 ori mai crescut (inclusiv deces, angină instabilă, IM non-fatal,

spitalizări pentru insuficiență cardiacă, sincopă, fibrilație atrială și implanturi de defibrilator cardioverter implantabil). La ecocardiografie, s-a demonstrat că majoritatea pacienților cu HCM au CFR anormale.⁵⁵

Disfuncția microvasculară coronariană și cardiomiopatia Takotsubo

Cunoscută și sub denumirea de *cardiomiopatie indusă de stres* sau *sindromul inimii rupte*, cardiomiopatia Takotsubo (TTC) este mult mai frecventă la femei comparativ cu bărbați, majoritatea cazurilor aparând la femeile aflate în postmenopauză.⁵⁶ Asociat în mod obișnuit cu o creștere a catecolaminei din cauza unui factor de stres (care poate fi suferință emoțională sau stres fizic), seamănă cu sindromul coronarian acut, cu creșterea troponinei și modificări ECG. CAD obstructivă nu se găsește pe angiografie și se observă anomalii caracteristice de mișcare a peretelui, cu hiperkineză bazală și akineză sau hipokineză apicală. Au fost descrise, de asemenea, forme inverse de TTC cu hiperkineză apicală și akineză bazală, precum și forme biventriculare.⁵⁷ Se credea anterior a avea un prognostic bun deoarece este o cardiomiopatie reversibilă, date recente indică faptul că poate să nu fie la fel de benignă.⁵⁸ În timp ce diferite mecanisme sunt investigate în TTC, inclusiv disfuncția adrenergică cardiacă și spasmul multivasal, a fost demonstrată afectarea funcției endoteliale coronariene și a reactivității vasculare la acei pacienți cu antecedente de TTC.⁵⁹ Tulburările vasculare precum boala Raynaud și migrena, care tind să fie mai frecvente la femei, sunt, de asemenea, asociate cu TTC, implicând o disfuncție endotelială vasculară mai generalizată.⁶⁰

Fenomenul de curgere lentă coronariană

Când contrastul este injectat în ostiile coronare, dacă există o întârziere în opacificarea arterei coronare, acest fenomen legat de disfuncția microvasculară⁶¹ este descris ca fenomen coronarian de curgere lentă, care apare în 1-3% din angiogramele coronariene. În general, este definit ca flux trombotic în infarctul miocardic (TIMI) grad 2 în absența CAD obstructivă, cu un timp de tranzit de trei sau mai multe bătăi ale inimii pentru contrastul deplasării către vasele distale. Numărul de cadre TIMI⁶² a fost, de asemenea, utilizat pentru a defini fluxul lent coronarian,⁶³ iar acest fenomen de opacificare mai lentă se observă mai des la bărbați atunci când angiografia coronariană este efectuată în cadrul sindromului coronarian acut. Se poate prezenta cu durere de repaus sau de efort, iar rezistența microvasculară anormală a fost implicată. La biopsia endomiocardică a pacienților simptomatici cu flux coronarian lent, hipertrofie medială a vaselor mici, proliferare miointimală și anomalii endotice au fost raportate.⁶⁴ Similar cu angina microvasculară, pacienții pot prezenta dureri toracice recurente și pot fi supuși spitalizărilor repetate. În studiul WISE asupra femeilor fără CAD obstructiv, un număr mai lung de cadre TIMI a prezis în mod independent spitalizarea pentru angină.⁶⁵ Nitrații nu sunt deosebit de utile în fluxul lent, deoarece sunt vasodilatatoare epicardice, cu un impact redus asupra tonusului microvascular.⁶⁶ Dipiridamolul este un vasodilatator care a fost studiat în fluxul lent coronarian,⁶⁷ iar noua generație de p-blocant nebivolol s-a dovedit că îmbunătățește CFR la pacienții cu flux coronarian lent. Nebivololul este un p-blocant unic, deoarece potențează efectele oxidului nitric conducând la vasodilatație și este, de asemenea, un antioxidant. S-a demonstrat că blocantul canalelor de calciu de tip T (CCB) mibefradil (nu este disponibil în Statele Unite) îmbunătățește

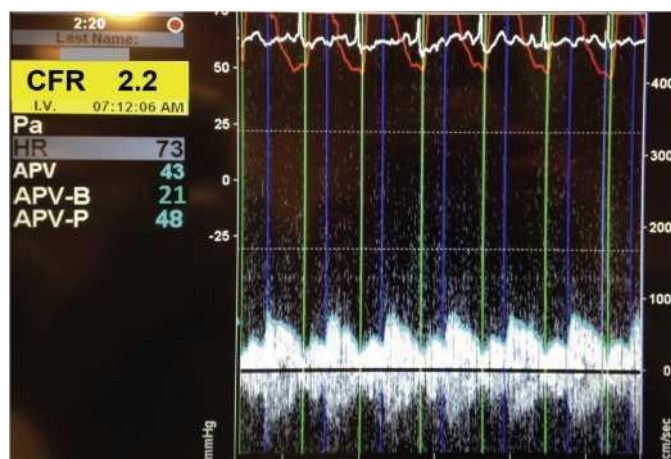
numărul de cadre TIMI și frecvența anginei pectorale cu 56% în comparație cu placebo la pacienții cu flux coronarian lent, ceea ce implică disfuncția mușchilor netezi în fenomenul de flux coronarian lent.⁶⁸

TESTARE DE DIAGNOSTIC

Testarea reactivității coronariene invazive

Pacienților care continuă să aibă angină pectorală și au unele dovezi obiective de ischemie sau leziuni miocardice (cum ar fi teste de stres anormale sau antecedente de infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI]) și care sunt suspecți că au CMD, li se poate oferi testare invazivă de reactivitate coronariană pentru a clarifica diagnosticul și pentru a ajuta la ghidarea terapiei cu agenți adenosini. acetilcolina și nitroglicerina pot fi utilizate pentru a testa funcția macro și microvasculară endotelială și nonendotelială. Ca răspuns la acetilcolină și nitroglicerina, modificările diametrului arterei coronare pot fi evaluate prin angiografie coronariană cantitativă. La momentul tipăririi, nu există protocoale standardizate sau recomandate de ghiduri pentru evaluarea funcției microvasculare coronariene, iar centrele care efectuează testarea reactivității coronariene au propriile protocoale individuale.

Testarea reactivității coronariene poate fi utilă pentru a clarifica etiologia simptomelor la pacienții cu dovezi obiective de ischemie care nu au CAD obstructivă. Pe scurt, un fir de flux Doppler este plasat în vasele coronare epicardice, iar răspunsul hiperemic la un vasodilatator puternic (de obicei adenozină) este observat prin modificarea vitezei fluxului coronarian (Fig. 25.5). Doza intracoronară de adenozină utilizată în studiul WISE pentru evaluarea rezervei de flux miocardic (18-36 g g) testează răspunsul microvascular non-endotelial dependent. În studiul WISE pe 159 de femei simptomatice (vârsta medie 52,9 ani) care au fost supuse testării reactivității coronariene pentru suspiciunea de CMD, 47% au avut un CFR < 2,5 după adenozină intracoronară.⁶⁹ Am raportat că adenozină intracoronară în doze mici și mari (18 g g față de 36 g g) a produs



SMOCHIN. 25.5 Exemplu de trasare a firului Doppler intracoronar. În timpul studiilor de fiziologie coronariană, un fir Doppler este plasat în artera coronară și se obține viteza fluxului coronarian, împreună cu rezerva de flux coronarian (CFR) ca răspuns la adenozină. Figura ilustrează viteza maximă medie a fluxului coronarian de 48 cm/s și un CFR anormal de 2,2 ca răspuns la adenozină.¹³ APV, viteza maximă medie Doppler; CFR, rezervă de debit coronară; HR, ritm cardiac; Pa, presiunea aortică medie. (De la Wei J, Mehta PK, Johnson BD și colab. Siguranța testării reactivității coronariene la femeile fără boală coronariană obstructivă: rezultate din studiul WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) sponsorizat de NHLBI. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5:646-6)

creștere similară a vitezei fluxului coronarian⁷⁰ iar 47% dintre femei demonstrează răspuns anormal la adenozină cu CFR < 2,5.¹³

Pentru a testa răspunsul dependent de endoteliul coronarian, se utilizează în mod obișnuit acetilcolina intracoronară în concentrații crescătoare, iar modificarea diametrului coronarian este observată vizual și prin angiografia coronariană cantitativă. Acetilcolina stimulează endoteliul sănătos să elibereze oxid nitric, care, la rândul său, mediază relaxarea celulelor musculare netede vasculare prin guanozin monofosfat ciclic (cGMP). Trebuie remarcat faptul că întregul vas epicardic trebuie evaluat ca răspuns la acetilcolină intracoronariană, deoarece vasoconstricția distală poate fi adesea omisă dacă se concentrează doar pe segmentele proximale ale vasului epicardic. Eșecul de a se dilata ca răspuns la acetilcolină indică afectarea funcției endoteliale (Fig. 25.6). În studiul WISE asupra femeilor fără CAD OBSTRUCTIVĂ care au fost supuse testării reactivității coronariene, 58% dintre pacienți prezentau disfuncție endotelială coronariană epicardică.¹³ Fluxul sanguin coronarian poate fi calculat prin următoarea ecuație care încorporează modificarea diametrului, precum și modificarea vitezei curgerii la acetilcolină: Fluxul sanguin coronarian = $\pi \times [\text{diametrul vasului}/2]^2 \times (\text{viteza maximă medie}/2)$.² În timp ce desemnările de răspunsuri endoteliale versus non-endoteliale dependente sunt utile din punct de vedere conceptual, trebuie să recunoaștem că există o suprapunere semnificativă în aceste căi mecaniciste. Piek și colab.⁷¹ au arătat că capacitatea de curgere coronariană, care combină CFR și viteza maximă de vârf medie hiperemică a fluxului, îmbunătățește predicția rezultatelor cardiovasculare adverse majore, în comparație cu CFR singur.⁷¹

În studiul Spasmul arterei coronare ca cauză frecventă pentru sindromul coronarian acut (CASPAR), aproximativ 50% dintre pacienții cu sindrom coronarian acut fără CAD obstructiv s-au dovedit a avea vasospasm coronarian la testarea provocării intracoronariene cu acetilcolină.⁷² Ong și colab.⁷³ au raportat, de asemenea, un procent mare de pacienți cu spasm microvascular, definit în studiul lor ca modificări electrocardiografice care indică ischemie și reproducerea - simptomelor pacientului ca răspuns la acetilcolină, fără spasm epicardic evident observat pe angiografie.

Într-un studiu realizat de Hasdai et al. la 203 pacienți (158 femei, 45 bărbați; vârsta medie 51 ani) fără dovezi de CAD obstructivă, peste 50% au avut un rezultat anormal al testului de reactivitate coronariană (11,3% au avut un răspuns anormal la

adenozină, 29,2% au avut un răspuns anormal la acetilcolină și 18% au prezentat anomalii la răspunsul acetilcolinei și la acetilcolină).²

În prezent, testarea reactivității coronariene se efectuează selectiv în centre specializate. Abordarea utilizată în centrul nostru este prezentată în Fig. 25.7. Am raportat despre siguranța testării reactivității coronariene¹³ folosind adenozină intracoronară (18 g g și 36 g g), acetilcolină (infuzii gradate de 0,364 g g și 36,4 g g în 3 minute) și nitroglicerină (200 g g) în artera coronară stângă. evenimente (0,7%; o disecție și un IM de la spasm); Rata MACE la 5,4 ani de urmărire în acest studiu a fost de 8,2%.¹³ Într-un studiu european pe 921 de pacienți (362 de bărbați) fără CAD obstructiv care au fost supuși testului de provocare intracoronarian cu acetilcolină (cu doze gradate de 2, 20, 100 și 200 g g perfuzate timp de 3 minute în artera coronară stângă), nu au fost raportate complicații adverse grave sau fatale.⁷³ În acest studiu, 1% dintre pacienți ($n = 9$) au avut complicații minore, inclusiv tahicardie ventriculară nesustenută, fibrilație atrială paroxistică, bradicardie simptomatică și spasm arterei coronare drepte proximale indus de cateter.⁷³

Modalități de imagistică neinvazivă

Testarea pe bandă de alergare pentru exerciții

Într-o declarație de consens din 2014 a AHA privind evaluarea femeilor cu suspiciune de boală cardiacă ischemică, testarea pe bandă de alergare pe efort (ETT) rămâne ca primă linie, deoarece este disponibilă pe scară largă, relativ ieftină și oferă informații de prognostic excelente bazate pe echivalentele metabolice ale sarcinii (METS) realizate și capacitatea funcțională⁷⁴ (Fig. 25.8). Reproducerea simptomelor în timpul unei ETT este importantă de luat în considerare atunci când se interpretează ETT. Depresia segmentului ST la testarea ECG de efort sau în timpul unui episod anginos poate indica ischemie legată de CAD obstructivă sau disfuncție microvasculară. O ETT pozitivă fără CAD obstructivă pe angiografie poate duce la o concluzie de ETT „fals pozitiv”; totuși, CMD ar trebui să fie considerată o etiologie la astfel de pacienți.

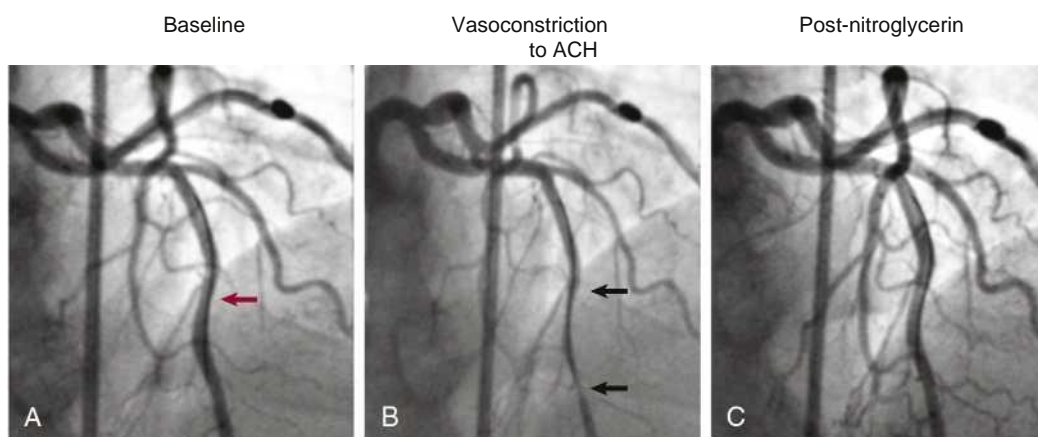


FIG. 25.6 Intracoronary provocation testing. Panel A in the Figure demonstrates a Doppler flow wire in the left anterior descending artery (red arrow). In response to intracoronary acetylcholine infusion, there is abnormal vasoconstriction (panel B, black arrows), which is resolved by intracoronary nitroglycerin (panel C). ACH, Acetylcholine. (From Wei J, Mehta PK, Johnson BD, et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5:646-653.)

MANAGEMENT Ecocardiografia de stres

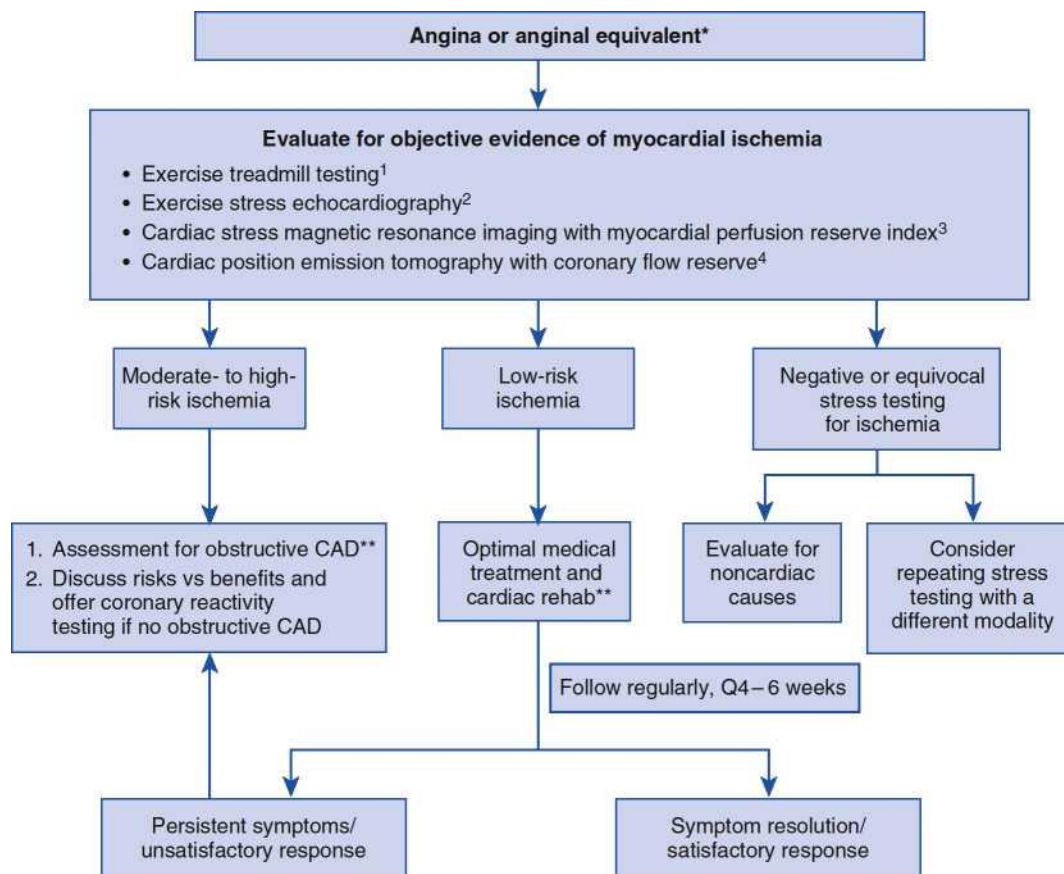
CFR poate fi măsurată prin ecocardiografie Doppler, deși această metodă nu este de obicei utilizată în practica clinică de rutină în Statele Unite. Cei cu CFR scăzut pe ecoul de stres cu dobutamina au un prognostic mai puțin favorabil comparativ cu cei cu rezervă normală de debit pe ecoul de stres.⁷⁵ Într-un studiu pe 1660 de bărbați și femei cu ecografii normale de stres, CFR a fost măsurat în artera descendentă anterioară stângă ca răspuns la dipiridamol. Cei cu un CFR scăzut ($< 2,0$) au avut o rată anuală ridicată a evenimentelor în comparație cu cei cu CFR $> 2,0$ (Fig. 25.9).⁷⁶

Ecocardiografia miocardică cu contrast este un instrument suplimentar pentru detectarea anomaliilor de perfuzie miocardică și cuantificarea fluxului sanguin coronarian, deși utilizarea sa clinică a fost limitată.⁷⁷⁻⁷⁸ Ecocardiografia miocardică cu contrast folosește microbule intravenoase pentru a genera curbele de timp față de intensitatea acustică, permițând calcularea vitezei fluxului sanguin miocardic.⁷⁹ Ecocardiografia miocardică cu contrast poate ajuta la evaluarea volumului microvascular, a vitezei și a rezervelor de flux microvascular coronarian la pacienții cu CMD.⁸⁰

Tomografie cu emisie de pozitroni cardiaci

Pe lângă detectarea ischemiei, imagistica PET cardiacă de repaus/stres poate oferi cuantificarea fluxului sanguin miocardic absolut și măsurarea CFR pentru detectarea CMD. Agenții de stres farmacologic includ dipiridamol, ade nosine, regadenoson sau dobutamina, iar trăsorii nucleari includ rubidio-82 sau amoniacul N-13. Deoarece imagistica PET este combinată cu tomografia computerizată (CT), se poate calcula un scor de calciu coronarian, care poate ajuta la stratificarea suplimentară a riscului CV. PET-CT nu este disponibil pe scară largă în Statele Unite și, atunci când este disponibil, adesea nu este acoperit de asigurare. Cu toate acestea, deoarece PET este mai puțin probabil să aibă artefacte de atenuare decât tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) la pacienții care sunt obezi [indice de masă corporală (IMC) $> 40 \text{ kg/m}^2$], au sânii mari sau implanturi mamare sau deformare a peretelui toracic, imagistica PET cardiacă poate fi preferată în aceste populații și s-a dovedit a fi o valoare incrementală a prognosticului BMI pentru toți pacienții.⁸¹

PET CFR este calculată ca raportul dintre fluxul sanguin miocardic absolut la hiperemie maximă și sângele miocardic în repaus



SMOCHIN. 25.7 Abordare pentru diagnosticarea disfuncției microvasculare coronariene la pacienții cu suspiciune de ischemie, fracție de ejeție conservată și fără boală cardiacă structurală.* Acesta este un exemplu de abordare care este utilizată pentru a ajuta la ghidarea clinicianului dacă testarea reactivității coronariene ar fi utilă sau nu la un pacient simptomatic din centrul nostru. Linii directoare din SUA care abordează în mod specific disfuncția microvasculară coronariană și testarea reactivității coronariene nu sunt disponibile în acest moment.

¹ Dacă pacientul este capabil să facă mișcare și fără contradicții

² Dacă pacientul este capabil să facă mișcare și are ferestre bune pentru ultrasonografie

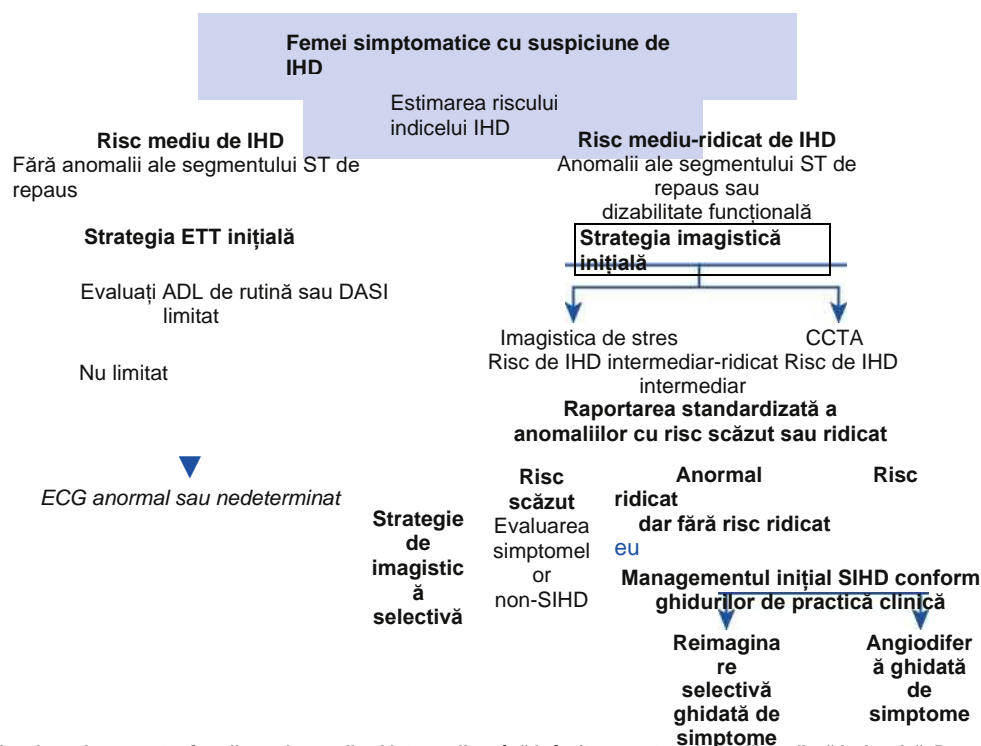
³ Luați în considerare dacă testarea pe bandă de alergare (ETT) și ecoul de stres nu sunt o opțiune sau echivoc; beneficiul este disponibil la centrul nostru fără radiații și expertiza este disponibilă la centrul nostru

⁴ Luați în considerare dacă ETT și ecoul de stres nu sunt o opțiune sau echivoc; expertiza disponibilă la centrul nostru, este un protocol de testare cu radiații scăzute și poate oferi scorul de calciu coronarian

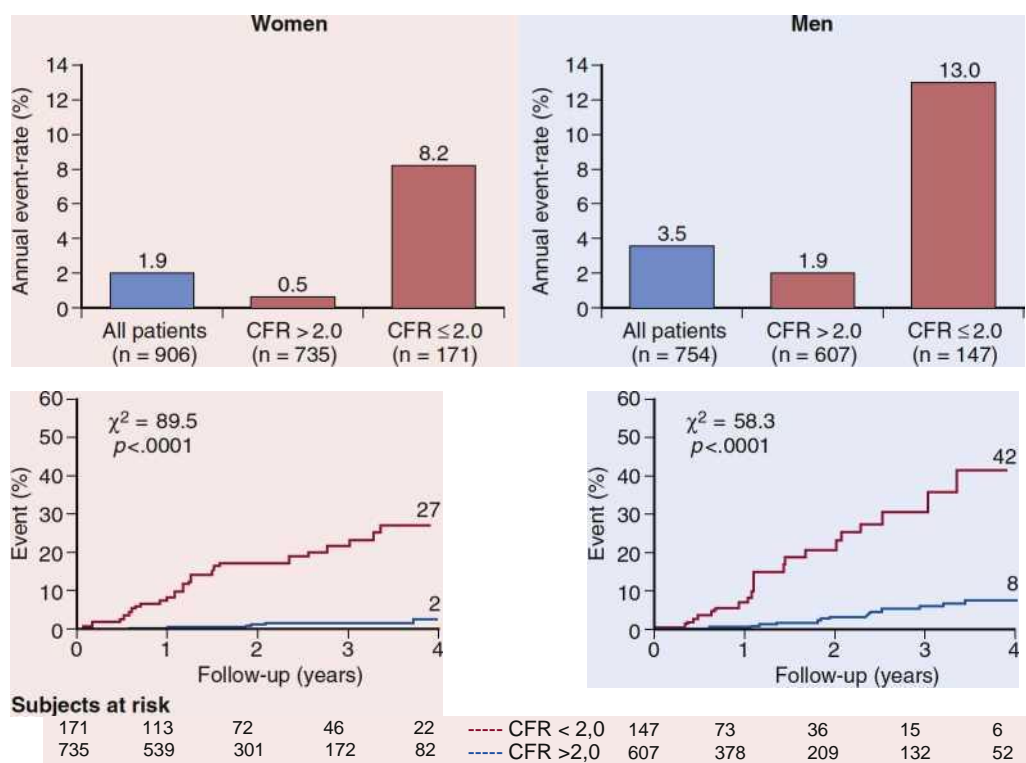
* Include simptome atipice

**Urmați recomandările Colegiului American de Cardiologie / Asociația Americană a Inimii pentru boala cardiacă ischemică stabilă

A Nu se aplică în situația acută sau în sindromul coronarian acut în decurs de 4-6 săptămâni. Se aplică numai pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă. CAD, boala coronariană.



SMOCHIN. 25.8 Algoritm de evaluare pentru femeile cu risc mediu și intermediar până la înalt suspectate de boală cardiacă ischemică. Pentru o femeie cu risc intermediar care poate face exerciții fizice, testarea pe bandă de alergare rămâne testul de primă linie recomandat pentru evaluarea bolii cardiace ischemice în declarația de consens propusă recent de Asociația Americană a Inimii. ADL, Activități din viața de zi cu zi; CCTA, angiografie tomografie computerizată cardiacă; DASI, indicele scorului de activitate Duke; ECG, electrocardiogramă; ETT, testare pe bandă de alergare pentru exerciții; IHD, cardiopatie ischemică; SIHD, boala cardiacă ischemică stabilă. (Reprodus cu permisiunea de la Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, et al. Rolul testării noninvazive în evaluarea clinică a femeilor cu suspiciune de boală cardiacă ischemică: o declarație de consens de la American Heart Association. Circulation. 2014;130:350-379. 2014, American Heart Association, Inc.)



SMOCHIN. 25.9 O rezervă scăzută de flux coronarian este asociată cu o rată mai mare a evenimentelor la femei și bărbați. Similar cu rezerva de flux coronarian anormal (CFR) determinată invaziv și cu prognosticul advers asociat, CFR scăzut determinat de testarea emisiilor de pozitroni cardiaci este, de asemenea, asociat cu evenimente adverse la bărbați și femei în comparație cu cei cu CFR normal. CFR, Rezervă de flux coronarian. (Din Cortigiani, L, Rigo F, Gherardi S, et al. Efectul prognostic al rezervei de flux coronarian la femei versus bărbați cu sindrom de durere toracică și ecocardiografie normală de stres cu dipiridamol. Am J Cardiol. 2010;106:1703-1708.)

flux, folosind instrumente automate de analiză a imaginii ⁸² (Fig. 25.10A). PET CFR a fost utilizat pentru a îmbunătăți stratificarea riscului la pacienții cu și fără CAD obstructivă. ⁸³⁻⁸⁴ Într-un studiu pe 73 de pacienți supuși PET cardiac de repaus/stres și angiografie CT coronară, 38% dintre vasele cu CAD neobstructivă au avut CFR regional anormal de $< 2,0$. ⁸⁵ S-a demonstrat, de asemenea, că PET CFR oferă informații de prognostic atât la bărbați, cât și la femei, cu și fără CAD. Într-un studiu recent pe 405 bărbați și 813 femei care au suferit PET cardiac de repaus/stres pentru evaluarea ischemiei, disfuncția microvasculară (definită ca CFR $< 2,0$) a fost foarte răspândită atât la bărbați (51%), cât și la femei (53%); cei cu CFR scăzut au avut rezultate CV mai proaste decât cei cu CFR normal. ⁶ Rezerva de debit determinată de PET a fost, de asemenea, utilizată pentru evaluarea pacienților cu tulburări inflamatorii cronice (lupus eritematos sistemic sau artrită reumatoidă) și fără factori de risc obstructivi pentru CAD sau CV; S-a constatat că CFR este invers legat de durata bolii și proteina C reactivă de înaltă sensibilitate, în concordanță cu conceptul că inflamația este un factor de risc pentru disfuncția microvasculară. ⁸⁶

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Imagistica CMR poate oferi o evaluare cuprinzătoare a bolii cardiace ischemice, inclusiv a funcției, perfuziei și viabilității, și este o modalitate emergentă pentru evaluarea anginei pectorale în contextul CAD fără obstrucție. Lucrările anterioare cu spectroscopie CMR nucleară cu fosfor-31 au demonstrat că un raport anormal fosfocreatină/adenozină trifosfat, indicativ de ischemie, a prezis

rezultate la femeile fără CAD obstructivă. ⁸⁷ În timp ce RMC de perfuzie de primă trecere folosind stresul farmacologic este bine stabilit pentru a avea o precizie ridicată a diagnosticului pentru CAD obstructiv, ⁸⁸ de asemenea, s-a demonstrat din ce în ce mai mult că detectează ischemia la pacienții fără BC obstructivă. ^{9-10, 89-90} Defecte de perfuzie subendocardică CMR sunt frecvent prezente la pacienții cu teste de stres anormale și artere coronare epicardice normale ^{89, 91} și sunt cea mai frecventă constatare la femeile cu sindrom coronarian acut și artere coronare epicardice normale. ⁹² Deși defectele subendocardice vizuale pot fi dificil de interpretat în contextul artefactului de imagine „marmă întunecată”, secvențele CMR de înaltă rezoluție au reușit acum să optimizeze această detecție. ⁹³ Severitatea ischemiei poate fi evaluată printr-o metodă semicantitativă, deoarece curbele timp-intensitate pentru miocardul ischemic demonstrează o pantă ascendentă redusă și o intensitate maximă în comparație cu curbele pentru miocardul normal ⁹⁴⁻⁹⁵ (Fig. 25.10B). În studiul WISE - CMR MPRI a fost predictiv de a avea un test de reactivitate coronariană invazivă anormală; un prag MPRI de 1,84 a prezis un rezultat anormal al testului de reactivitate coronariană cu sensibilitate moderată (73%) și specificitate (74%). ⁹ Un studiu randomizat controlat cu placebo recent al ranolazinei la pacienții cu CMD a demonstrat că ameliorarea anginei s-a corelat cu îmbunătățirea MPRI. ⁹⁶ Deși MPRI este o evaluare semicantitativă validată a perfuziei miocardice - nu este o măsură directă a CFR - și metodele absolute de cuantificare a fluxului sanguin miocardic sunt încă în curs de dezvoltare. ⁹⁷ Sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra valorile prognostice și terapeutice ale CMR.

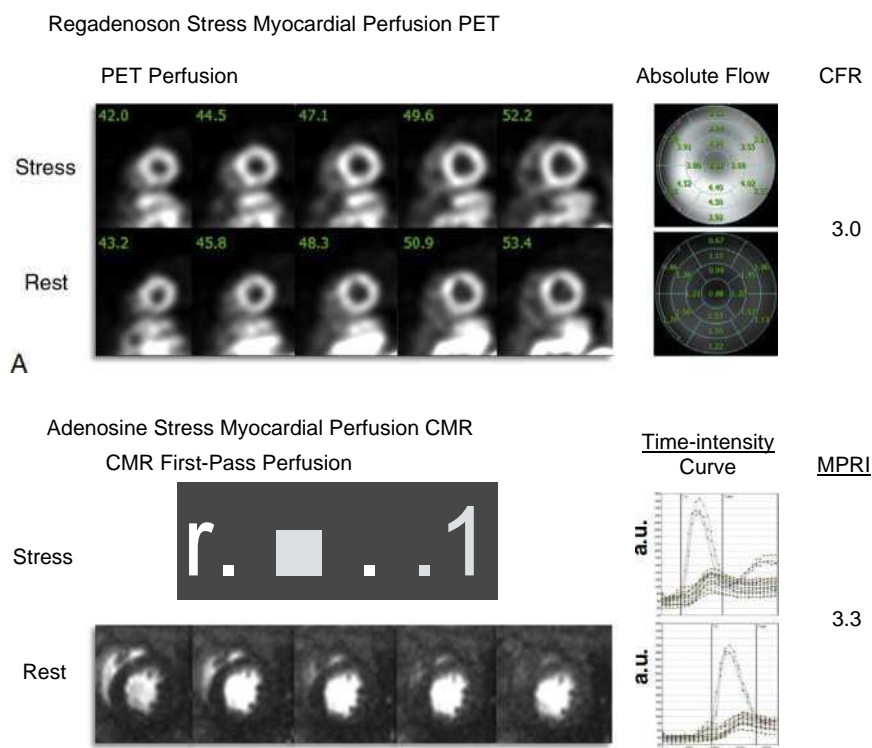


FIG. 25.10 Normal myocardial perfusion with positron emission testing and cardiac magnetic resonance. Panel A demonstrates serial short axis left ventricular slices from apex to base in a patient undergoing rest and regadenoson-stress myocardial perfusion positron emission testing with rubidium. Visual perfusion is normal, and coronary flow reserve of 3.0 is normal (stress flow 3.45 mL/g per min, rest flow 1.18 mL/g per min). Panel B demonstrates first-pass perfusion in a mid-ventricular slice in a patient undergoing adenosine-stress and rest myocardial perfusion cardiac magnetic resonance with gadolinium. Visual perfusion is normal, and myocardial perfusion reserve index 3.3 is normal (derived from the maximum upslope of the time-intensity curves of the myocardium and left ventricular cavity at stress and rest). *CFR*, Coronary flow reserve; *MPRI*, myocardial perfusion reserve index; *PET*, positron emission tomography.

Terapia antiaterosclerotică

Schimbarea terapeutică a stilului de viață

Datorită unei sarcini mari a factorilor de risc cardiac și a aterosclerozei coronariene la pacienții cu angină pectorală,¹ dovezi de ischemie și fără CAD obstructivă, modificările stilului de viață pentru a modifica agresiv factorii de risc sunt importante. Sfatul pentru creșterea activității fizice, renunțarea la fumat și includerea unei diete sănătoase pentru inimă este piatra de temelie a unei strategii complete. Consilierea medicului cu ajutorul personalului auxiliar, inclusiv un nutriționist, iar reabilitarea cardiacă este ideală; angina pectorală este un diagnostic aprobat pentru reabilitarea cardiacă pentru majoritatea asigurătorilor de sănătate. Deoarece pacienții își limitează adesea activitatea fizică pentru a minimiza simptomele, aceștia ar trebui încurajați să lucreze cu un program de reabilitare cardiacă pentru a-și lupta cu teama de a precipita angina pectorală și pentru a-și îmbunătăți toleranța la efort. Condiționarea fizică s-a demonstrat a fi eficientă pentru creșterea capacității de efort și ameliorarea simptomelor la acești pacienți.⁹⁸ Exercițiile fizice îmbunătățesc funcția endotelială la cei cu CAD⁹⁹ și îmbunătățește rezerva de perfuzie miocardică la cei cu antecedente de IM.¹⁰⁰ Un studiu din 2015 pe 70 de pacienți nediabetici cu CMD (definită ca afectare a CFR ca răspuns la dipiridamol IV sau adenosină prin ecocardiografie) randomizată la antrenament la intervale aerobe sau la o dietă cu conținut scăzut de calorii (800-1000 kcal/zi) a demonstrat că ambele intervenții au dus la îmbunătățirea CFR.¹⁰¹

Agenți antiplachetari

Majoritatea pacienților cu CMD au disfuncție endotelială și, în timp ce angiografia nu arată o încărcare semnificativă a plăcii, IVUS a demonstrat ateroscleroză coronariană la majoritatea pacienților.¹ Prin urmare, ghidurile ACC/AHA pentru angina pectorală cronică stabilă¹⁶ poate fi extrapolat pentru a include utilizarea agenților antiplacă, cum ar fi aspirina, la pacienții cu semne de ischemie și fără CAD obstructivă.

Terapia de scădere a lipidelor

Terapia cu statine poate fi utilizată la pacienții care se califică prin prezența factorilor de risc, dovezi de ateroscleroză sau disfuncție endotelială. S-a demonstrat că statinele îmbunătățesc disfuncția endotelială, ischemia indusă de efort și toleranța la efort, iar în combinație cu ACE-I s-a dovedit că îmbunătățește angina pectorală.¹⁰²⁻¹⁰³ Datorită prevalenței mari a aterosclerozei coronariene subclinice la pacienții cu CMD,²⁸ aplicarea recomandărilor actuale ACC/AHA¹⁰⁴ pentru reducerea colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) este adecvată; la pacienții cu SCA, antecedente de IM, angină stabilă sau revascularizare coronariană, se recomandă o statină cu consum moderat sau de mare intensitate. În plus, la pacienții cu SCA, s-a demonstrat că reducerea suplimentară a nivelului de colesterol LDL cu ezetimib reduce evenimentele cardiovasculare,¹⁰⁵ sugerând că alte intervenții pentru reducerea colesterolului LDL pot fi benefice în această populație. Inhibitorii PCSK9 alirocumab¹⁰⁶ și evolocumab¹⁰⁷ s-a demonstrat că ating niveluri mai scăzute ale colesterolului LDL decât statinele (și măresc scăderea colesterolului LDL la pacienții sub tratament cu statine de intensitate maximă) și pot fi utilizate la pacienții cu risc mai mare la care terapia cu statine nu a atins o scădere suficientă a colesterolului LDL sau care au intoleranță la statine. Acești agenți noi promit să reducă - evenimentele cardio-vasculare, iar urmărirea pe termen lung este în curs de a evalua siguranța și reducerea evenimentelor.

p -Blocante

p -blocantele reduc numărul și severitatea episoadelor anginoase

și îmbunătățesc toleranța la efort la pacienții cu CMD.^{108, 109} Pentru angina pectorală precipitată de o activitate simpatică crescută, inclusiv stresul mental, sa demonstrat că propranololul reduce numărul de episoade ischemice pe zi printr-o reducere a depresiei segmentului ST.¹⁰⁸ **P -blocantele** de generație mai nouă (carvedilol și nebivolol) stimulează eliberarea de oxid nitric din celulele endoteliale și, datorită proprietăților lor antioxidante,¹¹⁰ duc la vasodilație și scad rezistența vasculară periferică,¹¹¹ și arată promițător în tratamentul disfuncției microvasculare. S-a demonstrat că carvedilolul îmbunătățește CFR la cei cu cardiomiopatie dilatativă, iar nebivololul îmbunătățește CFR la cei cu CAD.¹¹²⁻¹¹⁴ Erdamar și colab. a arătat că la pacienții cu sindrom cardiac X, nebivololul a scăzut semnificativ activitatea mieloperoxidazei serice, a scăzut malondialdehida și a crescut activitatea superoxid dismutazei în comparație cu metoprolol.¹¹¹ Interesant; atât funcția endotelială, cât și parametrii testului de efort s-au îmbunătățit mai mult cu nebivolol decât cu metoprolol.

În schimb, într-un studiu randomizat raportat în 2016 de nebivolol versus atenolol la bărbați și femei ($n = 24$) cu angină pectorală și CAD neobstructivă, nebivololul nu a îmbunătățit semnificativ funcția microvasculară sau endotelială, în ciuda proprietăților sale antioxidante cunoscute. În mod surprinzător, cei tratați cu nebivolol au demonstrat progresia plăcii și remodelarea constrictivă prin ecografie intravasculară la 1 an, care a fost atribuită unui număr mai mare de segmente de forfecare scăzută în brațul cu nebivolol determinat de dinamica fluidelor computaționale.¹¹⁵

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

ACE-I îmbunătățește CFR și durata efortului la pacienții cu sindrom cardiac X.¹¹⁶ Într-un studiu randomizat de quinapril versus placebo la femeile cu disfuncție microvasculară din studiul WISE, CFR s-a îmbunătățit la acele femei cu valori inițiale mai mici ale rezervei de flux care au fost randomizate pentru a lua quinapril și a dus la îmbunătățirea anginei pectorale măsurată prin Seattle Angina Questionnaire.¹¹⁷ Pentru cei care nu sunt toleranți la ACE-I, adăugarea blocanților receptorilor de angiotensină ca beneficiu terapeutic la pacienții cu disfuncție microvasculară este speculativă. Antagoniștii aldosteronului, cum ar fi spironolactona și eplerenona, pot fi de ajutor la cei cu disfuncție microvasculară, care au presiuni mari ale ventriculului stâng la capăt diastolic, deși adăugarea eplerenonei la ACE-I nu a dus la îmbunătățirea funcției microvasculare coronare într-un substudiu WISE.¹¹⁸

L -Arginina

L -arginina este un precursor al oxidului nitric, iar utilizarea sa timp de 6 luni a condus la îmbunătățirea funcției endoteliale și a simptomelor la pacienții fără CAD obstructiv.¹¹⁹ Într-un alt studiu la pacienții cu angină Prinzmetal, suplimentarea cu L -arginină a fost asociată cu ameliorarea anginei.¹²⁰ Sunt necesare studii randomizate ale L -argininei în CMD înainte ca aceasta să poată fi recomandată în mod obișnuit pentru îngrijirea clinică.

Nitrați

Nitrații pot avea un efect vasodilatator mixt asupra microcirculației. Nu există studii randomizate controlate mari care să exploreze rolul nitraților în mod specific la pacienții cu CMD. Un studiu observațional pe 99 de pacienți cu inimă

sindromul X ¹²¹ a arătat că nitrații au fost eficiente terapie antianginală la 40-50% dintre pacienți; nu există date clare care să arate că un preparat de nitrat este mai bun decât altul. Chiar dacă efectele nitraților asupra duratei și frecvenței anginei nu sunt întotdeauna previzibile la pacienții cu CMD, este clar că pentru mulți pacienți oferă o ameliorare. Mulți pacienți, dar nu toți, dezvoltă toleranță la nitrați după utilizarea susținută a medicamentului și este important să se sfătuiască pacientul cu privire la un interval fără nitrați de cel puțin 12 ore pe zi.

Blocante ale canalelor de calciu

CCB sunt terapia de primă linie pentru angina Prinzmetal și sunt eficiente în reducerea tonusului vasomotor coronarian, precum și a cererii miocardice de oxigen. ¹²² Mai multe studii CCB randomizate și nerandomizate au arătat că diltiazem, verapamil și nifedipina reduc episoadele de angină Prinzmetal. ¹²³⁻¹²⁵ În timp ce CCB s-a dovedit, de asemenea, că îmbunătățește angina pectorală și toleranța la efort la pacienții cu CMD, ¹²⁶⁻¹²⁷ într-un studiu, diltiazem nu a reușit să îmbunătățească CFR. ¹²⁸ Mai multe studii clinice randomizate care compară p-blocante, nitrați și CCB ¹ demonstrează că p-blocantele sunt cele mai eficiente în general în acest grup de pacienți. Mai exact, la pacienții cu sindrom cardiac X, atenololul ameliorează angina în comparație cu amlodipină sau izosorbid-5-mononitrat, iar propranololul s-a dovedit a fi mai eficient decât verapamilul în reducerea numărului de episoade de angină. ^{108, 109} p-blocantele pot agrava simptomele la minoritatea pacienților cu spasm coronarian epicardic. ¹⁵

Ranolazina

Ranolazina este un agent antianginos, anti-ischemic care modifică curentul tardiv de sodiu și reduce supraîncărcarea cu calciu în miocit. ¹²⁹ La pacienții cu angină cronică stabilă - refractară la alte terapii antianginoase, adăugarea de ranolazina reduce angina și crește timpul și timpul de efort până la deprimarea segmentului ST. ^{130, 131} Ranolazina a fost, de asemenea, testată în mod specific la pacienții cu CMD și fără CAD obstructivă. Într-un studiu mic, ranolazina a demonstrat ameliorarea anginei măsurată prin Chestionarul Seattle Angina comparativ cu placebo. ¹³² Cu toate acestea, un studiu mecanic ulterior mai amplu (RWISSE) a arătat că ranolazina nu a avut un impact semnificativ asupra anginei pectorale în întreaga cohortă; cu toate acestea, pacienții cu CMD mai severă s-au îmbunătățit. ⁹⁶ Angina și indicele de rezervă de perfuzie miocardică CMR au fost corelate în acest studiu, ceea ce a indicat că ar trebui efectuată investigarea continuă a altor strategii de îmbunătățire a funcției microvasculare coronariene. Un potențial contributor la constatările nule din RWISSE este că pacienții au fost tratați în mod optim cu prevenție secundară și medicamente antianginoase, care de obicei nu este standardul comunitar de îngrijire, unde această populație de pacienți este adesea nediagnosticată și subtrată.

Având în vedere lipsa efectului hemodinamic semnificativ, ranolazina poate fi luată în considerare la pacienții care au tensiune arterială mai scăzută și, prin urmare, nu pot tolera dozele obișnuite de p-blocante sau blocante ale canalelor de calciu.

Ivabradina

Ivabradina este un nou antianginos care inhibă selectiv canalele amuzante [IQ] din nodul sinoatrial, reducând astfel frecvența cardiacă. ¹³³⁻¹³⁵ Aprobat în Statele Unite pentru tratamentul anginei cronice stabile la pacienții cu ritm sinusal normal, poate fi utilizat la cei care necesită reducerea frecvenței cardiace și nu pot tolera p-blocantele. Sa dovedit a fi la fel de eficient ca atenololul într-un studiu randomizat dublu-orb la pacienții cu

angină pectorală stabilă. ¹³⁶ Ivabradina a fost raportată a fi bine tolerată, cu cel mai frecvent efect secundar de luminozitate în zonele câmpului vizual (fosfene).

a -Blocante

a ¹. Blocante, cum ar fi doxazosin, blochează vasoconstricția celulelor musculare netede vasculare mediată de a ¹. Într-un studiu cu doxazosin versus placebo, nu a existat nicio îmbunătățire a fluxului sanguin miocardic ca răspuns la dipiridamol la 28 de pacienți cu sindrom cardiac X. ¹³⁷ Doxazosin, de asemenea, nu a reușit să aibă ca rezultat o îmbunătățire a anginei pectorale sau a duratei efortului sau să arate o îmbunătățire a ischemiei prin ECG. ¹³⁸

Derivați de xantină

Folosită în mod obișnuit pentru tratarea astmului bronșic datorită acțiunilor sale de inhibiție a fosfodiesterazei, aminofilina este, de asemenea, un antagonist neselectiv al receptorilor de adenosină, care poate fi benefic la pacienții cu angină și ischemie, deoarece adenosina mediază durerea cardiacă. Emdin și colab. ¹³⁹ a arătat că administrarea acută de aminofilină duce la o îmbunătățire a anginei pectorale și a ischemiei prin ECG la opt pacienți cu sindrom cardiac X și sunt necesare studii suplimentare.

Alți agenți

Diferiți alți agenți au fost studiați la pacienții simptomatici fără CAD obstructiv, iar unii s-au arătat mai promițători decât alții. La 20 de pacienți simptomatici fără CAD obstructiv care au primit clonidină agonistă cu acțiune centrală (0,1 mg BID timp de 3 săptămâni) față de placebo, nu a existat o reducere semnificativă a episoadelor de durere toracică. ¹⁴⁰ Nicorandil, un agonist al canalului de nitrat-potasiu sensibil la trifosfat de adenosină, este un antianginos care s-a dovedit că îmbunătățește capacitatea de efort maximă la pacienții cu sindrom cardiac X, dar nu a reușit să îmbunătățească semnificativ modificările ST induse de efort. ^{141, 142} Inhibitorul Rho kinazei, fasudil, a fost studiat la pacienții cu angină cronică stabilă datorită capacității sale de a inhiba restricția vasoconului muscular neted și s-a dovedit că crește pragul ischemic și durata efortului la acești pacienți; ^{143, 144} utilizarea sa este în prezent limitată la Japonia și China. Inhibitorii fosfodiesterazei, care inhibă degradarea cGMP prin blocarea fosfodiesterazei, au, de asemenea, un rol potențial în tratarea anginei refractare, totuși nu există studii clinice curente la pacienții microvasculari. Inhibitorii fosfodiesterazei sunt contraindicați cu nitrați și nicorandil din cauza hipotensiunii. Perhexilina inhibă carnitina palmitoil transferaza și promovează o utilizare mai mare a carbohidraților miocardici; este de asemenea un agent vasodilatator cu proprietăți antianginoase dar este asociat cu neurotoxicitate și hepatotoxicitate la doze plasmatice mari. În intervalul terapeutic, este un antianginos eficient care îmbunătățește și toleranța la efort, ^{145, 146} dar este folosit în principal în Australia și Noua Zeelandă. ^{147, 148} Trimetazidina este un agent care inhibă beta-oxidarea acizilor grași liberi de miocite cardio și favorizează oxidarea glucozei; această schimbare a metabolismului reduce acidoza și, de asemenea, permite celulei ischemice să păstreze energia. ¹⁴⁹ În timp ce este un agent anti-ischemic, antianginos și a demonstrat beneficii în angina pectorală cronică stabilă, ¹⁵⁰ rezultatele la pacienții cu sindrom cardiac X au fost mixte. ¹⁵¹⁻¹⁵³

Contrapulsatie externa imbunatatita

Contrapulsarea externă îmbunătățită (EECP) este o metodă neinvazivă, aprobată de Food and Drug Administration (FDA)

tratament pentru managementul anginei refractare și constă în mai multe ședințe pe săptămână pentru un beneficiu optim. În mai multe studii efectuate la pacienți cu CAD, s-a demonstrat că EECP îmbunătățește clasa de angină a capacității funcționale și timpul până la deprimarea segmentului ST în timpul testului de efort,¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ cu beneficii susținute raportate.¹⁵⁷ Într-un raport al lui Kronhaus et al.¹⁵⁸ la 30 de pacienți cu sindrom cardiac X și angină persistentă, terapia cu EECP a fost eficientă în reducerea anginei, așa cum a demonstrat o reducere a anginei Canadian Cardiovascular Society (CCS) și ameliorarea ischemiei regionale. Această îmbunătățire a fost susținută la 87% dintre pacienți la aproape 12 luni. S-a demonstrat că creșterea diastolică a perfuziei miocardice prin umflarea manșetelor pneumatice pe extremitățile inferioare în timpul EECP îmbunătățește fluxul sanguin colateral, precum și funcția endotelială și a fost propus un mecanism neurohormonal.¹⁵⁹⁻¹⁶¹

Terapia cu celule stem

Terapia cu celule stem rămâne experimentală și sa concentrat pe pacienții cu CAD obstructivă și angină refractară¹⁶²⁻¹⁶³ sau disfuncție ventriculară stângă postinfarct.¹⁶⁴ Studiile pe celule stem nu au vizat pacienții cu angină pectorală și fără CAD obstructivă. Cu toate acestea, studiile preclinice de terapie cu celule stem consideră adesea ca un obiectiv important al tratamentului este restabilirea funcției microvasculare coronariene afectate.¹⁶⁵ Rarefacția microvasculară, care este definită ca un număr redus de arteriole și capilare,¹⁶⁶ poate juca un rol în angina microvasculară coronariană¹⁶⁷ și poate fi inversat cu celule derivate din cardiosferă intracoronară, așa cum se arată într-un studiu pe animale.¹⁶⁸

Terapie cognitiv-comportamentală și suport de grup

Terapia cognitiv-comportamentală poate fi utilizată ca modalitate adjuvantă pentru a trata angina pectorală refractară sau pentru acei pacienți care solicită metode netradiționale, nefarmacologice de a-și gestiona angina.¹⁵ Un studiu din 2009 a arătat că un program de 8 săptămâni de abordare cognitiv-comportamentală a antrenamentului autogen a îmbunătățit frecvența și severitatea simptomelor la femeile cu ischemie și artere coronare neobstructive.¹⁶⁹ Într-un studiu pe 49 de femei cu sindrom cardiac X, care au fost randomizate la îngrijirea obișnuită sau la 12 întâlniri lunare de sprijin de grup, sprijinul de grup a ajutat la reducerea cererilor de asistență medicală și a menținut sprijinul social pentru acești indivizi.¹⁷⁰

Nocicepție cardiacă anormală

La unii pacienți cu durere toracică persistentă, o anomalie anormală a nocicepției cardiace poate fi cauza dominantă a durerii, cu o percepție îmbunătățită a durerii la stimuli. Cannon și colab.¹⁷¹ a demonstrat că manipularea cateterului în inima dreaptă, stimularea atrială și injecția de contrast intracoronarian au reprodus durerea toracică la 29 din 36 de pacienți (81%) fără CAD obstructivă. În acest grup, nu a fost observată nicio relație între testarea pragului durerii cutanate și sensibilitatea cardiacă. Alții au demonstrat, de asemenea, o percepție îmbunătățită a durerii viscerale la pacienții cu durere în piept și fără CAD obstructivă.^{172, 173} Nu este clar dacă sensibilitatea crescută la durere se datorează funcției anormale a nervului cardiac sau unei probleme cu procesarea centrală a durerii.

Medicament antidepresiv triciclic în doză mică

Medicamentul antidepresiv triciclic în doză mică (imipramină, amitriptilină) poate fi utilizat cu succes la unii pacienți cu durere toracică continuă, în ciuda terapierilor menționate mai sus.¹⁴⁰

Mecanismul de acțiune al medicației triciclice nu este încă pe deplin înțeles, dar îmbunătățește simptomele la pacienții cu percepția anormală a durerii cardiace (nocicepție) și poate avea un efect prin modularea absorbției norepinefrinei; are, de asemenea, efecte anticolinergice și a -antagoniste, care pot contribui la efectul său analgezic.

Modularea neuronală și blocarea ganglionului stelat stâng

Neurostimularea este o strategie alternativă de tratament pentru cei cu angină refractară din cauza nocicepției cardiace anormale. Mecanismul acestei forme de terapie nu este în întregime clar, dar s-a descoperit că crește fluxul sanguin în repaus la pacienții cu artere coronare normale.¹⁷⁴ Stimularea măduvei spinării este eficientă în reducerea duratei și frecvenței anginei; efectul său anti-ischemic se datorează probabil reducerii consumului miocardic de oxigen.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ În timp ce nu a fost studiat în mod specific la o populație microvasculară fără CAD obstructivă, blocarea ganglionului stelat stâng s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu angină refractară, în ciuda multiplelor intervenții coronariene.^{178, 179}

Terapia hormonală postmenopauză

Incidența bolii cardiace ischemice (IHD) crește după menopauză, împreună cu o prevalență crescută a factorilor de risc cardiovascular, cum ar fi diabetul, hipertensiunea și hiperlipidemia. Pe lângă scăderea nivelului de estrogen, un raport modificat de testosteron/estrogen poate contribui la creșterea riscului. Majoritatea pacienților cu CMD fără BC obstructivă sunt femei de vârstă peri- sau postmenopauză, iar estrogenul a fost implicat în patogenia disfuncției microvasculare. Estrogenul are efecte benefice asupra sistemului vascular, așa cum s-a demonstrat în studiile științifice de bază,^{180, 181} iar studiile observaționale au sugerat că terapia hormonală poate fi benefică în IHD.¹⁸² S-a demonstrat că estrogenul transdermic îmbunătățește reactivitatea vasculară coronariană la femeile cu angină pectorală și fără CAD obstructivă,¹⁸³ și vasoconstricție coronariană indusă de 17- β -estradiol atenuat de acetilcolină în segmentele nestenotice la femeile cu CAD.¹⁸⁴

Cu toate acestea, în Studiul de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS) la 2763 de femei în postmenopauză cu boală coronariană randomizate la combinația de estrogen/progesteron față de placebo, nu a existat niciun beneficiu al terapiei hormonale asupra mortalității prin IM sau boli de inimă și a existat un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară. În studiul ulterior randomizat, Inițiativa pentru sănătatea femeilor (WHI),¹⁸⁵ care a testat estrogenul combinat cu progestativ versus placebo, terapia hormonală a fost asociată cu rezultate cardiovasculare adverse. La 646 de femei aflate în postmenopauză suspectate de ischemie care au suferit angiografie coronariană în studiul WISE, nu a existat o relație independentă între timpul de expunere la estrogen și CAD angiografică sau rezultatele majore.¹⁸⁶ În Studiul Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS),¹⁸⁷ terapia hormonală a redus simptomele vasomotorii, dar nu a existat nicio diferență în ceea ce privește grosimea intima-media carotidă sau calcificări ale arterei coronare la femei la 4 ani. Calea de administrare a terapiei hormonale poate fi, de asemenea, importantă, deoarece estrogenul oral este metabolizat în ficat, în timp ce estrogenii transdermici ocolesc metabolismul de prim pasaj. Recomandările actuale ale Societății de Menopauză din America de Nord și alte câteva organizații recomandă acest lucru dacă terapia hormonală este

necesar, trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată de timp și numai pentru tratamentul simptomelor vasomotorii și nu pentru prevenirea primară a BCV.

CONCLUZII

Managementul pacienților care au angină persistentă, dovezi de ischemie miocardică și fără CAD obstructivă poate fi o provocare de tratament pentru medici. Sindromul cardiac X este un termen învechit care nu mai este folosit, deoarece acum este evident că CMD joacă un rol la cel puțin jumătate dintre acești pacienți. CMD este asociată cu rezultate cardiovasculare adverse și, deși poate fi detectată prin metode moderne invazive și imagistice, rămâne subdiagnosticată din multe motive. Testarea reactivității coronariene invazive poate fi efectuată la pacienții cu simptome recurente pentru a testa funcția vasomotorie dependentă de endoteliu și neendotelial, pentru a ajuta la clarificarea diagnosticului de CMD și pentru a ghida terapia. Schimbarea terapeutică a stilului de viață, aspirina în doze mici și terapia hipolipemiantă sunt recomandate din cauza prevalenței mari a aterosclerozei coronariene și a riscului crescut de evenimente cardiace adverse. Dovezi limitate colectate la pacienții cu sindrom cardiac X predominant general susțin - utilizarea medicamentelor farmacologice tradiționale antianginoase, anti-ischemice, precum și strategii precum contrapulsarea externă îmbunătățită, terapia cognitiv-comportamentală, medicația triciclică și neurostimularea pentru ameliorarea simptomelor. În timp ce unele studii cu rezultate intermediare la pacienții cu ischemie și nu există CAD obstructivă, sunt necesare studii clinice mari și ghiduri specifice pentru pacienții cu CMD.

Referințe

- Bugiarini R, Bairey Merz CN: Angina cu artere coronare „normale”: o filozofie în schimbare, *JAMA* 293:477-484, 2005.
- Hasdai D, Holmes Jr DR, Higano ST, Burnett Jr JC, Lerman A: Prevalența anomaliilor rezervei de sânge coronarian printre pacienții cu boală coronariană neobstructivă și durere toracică, *Mayo Clin Proc* 73:1133-1140, 1998.
- Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C și colab.: Rezultate cardiovasculare adverse la femeile cu boală coronariană neobstructivă: un raport din Studiul de evaluare a sindromului ischemiei pentru femei și proiectul ST James Women Take Heart, *Arch Intern Med* 169:843-850, 2009.
- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ și colab.: Angina pectorală stabilă fără boală coronariană obstructivă este asociată cu riscuri crescute de evenimente cardiovasculare adverse majore, *Eur Heart J* 33:734-744, 2012.
- Sedlak TL, Lee M, Izadnegahdar M și colab.: Diferențele de sex în rezultatele clinice la pacienții cu angină stabilă și fără boală coronariană obstructivă, *Am Heart J* 166:38-44, 2013.
- Murthy VL, Naya M, Taqueti VR și colab.: Efectele sexului asupra disfuncției microvasculare coronariene și a rezultatelor cardiace, *Circulation* 129:2518-2527, 2014.
- Corban MT, Hung OY, Eshtehardi P, și colab.: Myocardial bridging: Contemporary understanding of fiziopatologie cu implicații pentru strategii diagnostice și terapeutice, *J Am Coll Cardiol* 63:2346-2355, 2014.
- Gould KL, Johnson NP, Bateman TM și colab.: Evaluarea anatomică versus fiziologică a bolii coronariene. Rolul rezervei de flux coronarian, al rezervei de flux fracțional și al imagisticii tomografice cu emisii de pozitroni în luarea deciziilor de revascularizare, *J Am Coll Cardiol* 62:1639-1653, 2013.
- Thomson LE, Wei J, Agarwal M, et al.: Indicele de rezervă de perfuzie miocardică prin rezonanță magnetică cardiacă este redus la femeile cu disfuncție microvasculară coronariană. Un studiu sponsorizat de Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge din Evaluarea Sindromului Ischemiei Femeilor, *Circ Cardiovasc Imaging* 8, 2015.
- Shufelt CL, Thomson LEJ, Goykhman P, și colab.: Evaluarea indicelui rezervei de perfuzie miocardică în imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă la femeile cu disfuncție coronariană microvasculară și controale de referință, *Cardiovasc Diagn Ther* 3:153-160, 2013.
- Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL și colab.: Reactivitatea microvasculară coronariană la adenozină prezice un rezultat advers la femeile evaluate pentru suspiciunea de ischemie rezultate din studiul National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), *J Am Coll Cardiol* 55:2825-2013.
- von Mering GO, Arant CB, Wessel TR și colab.: Vasomototunea coronariană anormală ca indicator de prognostic al evenimentelor cardiovasculare la femei: rezultate de la National Heart, Lung, and Blood Institute- Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), *Circulation* 109:722-725, 2004.
- Wei J, Mehta PK, Johnson BD și colab.: Siguranța testării reactivității coronariene la femeile fără boală coronariană obstructivă: rezultate din studiul WISE (Evaluarea Sindromului Ischemiei Femeii) sponsorizat de NHLBI, *JACC Cardiovasc Interv* 5:646-653, 2012.
- Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al.: Standardizarea internațională a criteriilor de diagnostic pentru angina vaso-spastică, *Eur Heart J*, 2015.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, și colab.: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile pacienților cu non-denivelare pentru ST-E) Infarct miocardic): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență, *Circulație* 116:e148-e307, .
- Fraker Jr TD, Fihn SD: 2002 Comitetul de redactare pentru angina pectorală stabilă cronică. Actualizare concentrată pe angina pectorală cronică din 2007 a Ghidurilor ACC/AHA 2002 pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică pentru a dezvolta o actualizare concentrată a Ghidurilor din 2002 pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă, *circulație* , 21-2761, 2007.
- Kemp Jr HG: Funcția ventriculară stângă la pacienții cu sindrom anginos și arteriogramă coronare normale, *Am J Cardiol* 32:375-376, 1973.
- Arbogast R, Bourassa MG: Funcția miocardică în timpul stimulării atriale la pacienții cu angină pectorală și arteriogramă coronariene normale. Comparatie cu pacienții cu boală coronariană semnificativă, *Am J Cardiol* 32:257-263, 1973.
- Beltrame JF: Evaluarea pacienților cu infarct miocardic și artere coronare neobstructive (MINOCA), *J Intern Med* 273:182-185, 2013.
- Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF: The what, when, who, what, how and where of Myocardial Infarct with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA), *Circ J* 80:11-16, 2015.
- Patel MR, Chen AY, Peterson ED și colab.: Prevalența, predictorii și rezultatele pacienților cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST și boală coronariană nesemnificativă: rezultate din stratificarea rapidă a riscului Can a pacienților cu angină instabilă Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Heart JADE initiative, AmUS Heart JADE Guidelines (AmUS Heart JADE) 152:641-647, 2006.
- Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA și colab.: Caracteristicile și rezultatele pacienților cu infarct miocardic acut și artere coronare normale din punct de vedere angiografic, *Am J Cardiol* 95:261-263, 2005.
- Bugiarini R, Manfrini O, De Ferrari GM: Întrebări fără răspuns pentru managementul sindromului coronar acut: stratificarea riscului la pacienții cu boală minimă sau constatări normale pe angiografia coronară, *Arch Intern Med* 166:1391-1395, 2006.
- Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L: Angina cu artere coronare „normale”: diferențe de sex în rezultate, *Am Heart J* 155:375-381, 2008.
- Anderson RD, Pepine CJ: Diferențele de gen în tratamentul infarctului miocardic acut: părtinire sau biologie? *Circulation* 115:823-826, 2007.
- Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL: Supraviețuirea de șapte ani a pacienților cu arteriogramă coronariene normale sau aproape normale: un studiu de registru CASS, *J Am Coll Cardiol* 7:479-483, 1986.
- Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN și colab.: Impactul diferențelor etnice și de gen asupra prevalenței bolii coronariene angiografice și a mortalității în spital în Colegiul American de Cardiologie-Registru Național de Date Cardiovasculare, *Circulation* 117:1787-1801, 2008.
- Shaw LJ, Bugiarini R, Merz CN: Femeile și boala cardiacă ischemică: cunoștințe în evoluție, *J Am Coll Cardiol* 54:1561-1575, 2009.
- Khuddu MA, Pepine CJ, Handberg EM, și colab.: O analiză cu ultrasunete intravasculare la femeile care se confruntă cu durere toracică în absența bolii coronariene obstructive: un substudiu de la National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), *J Interv Cardiol* 2010;512-203:51.
- Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA și colab.: Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features, *BMJ* 308:883-886, 1994.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Americană de Chirurgie Cardiovasculară, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *Circulație* 126:e354-e471, 2012.
- Davis KB, Chaitman B, Ryan T și colab.: Comparatie a supraviețuirii la 15 ani pentru bărbați și femei după tratamentul medical sau chirurgical inițial pentru boala coronariană: un studiu de registru CASS. Studiu de chirurgie a arterei coronare, *J Am Coll Cardiol* 25(5):1000-1009, 1995 apr.
- Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF: Somatic Symptom Reporting in Women and Men, *Journal of General Internal Medicine* 16(4):266-275, 2001.
- Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, Delong ER, Mark DB, Peterson ED: Value of exercise treadmill testing in women, *J Am Coll Cardiol* 32(6):1657-1664, 1998 Nov 15. Erratum în: *J Am Coll Cardiol* 33(1):289; 1999 ianuarie.
- Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, et al. Diferențele de sex în demografie, factori de risc, prezentare și testare neinvazivă la pacienții ambulatori stabili cu suspiciune de boală coronariană: perspective din studiul PROMISE, *JACC Cardiovasc*
- Crea F, Camici PG: Bairey Merz CN. Disfuncție microvasculară coronariană: o actualizare, *Eur Heart J* 35:1101-1111, 2014.
- Phan A, Shufelt C, Merz CN: Durere în piept persistentă și fără boală coronariană obstructivă, *JAMA* 301(14):1468-1474; 8 aprilie 2009.
- Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ și colab.: Durerea toracică persistentă prezice evenimentele cardiovasculare la femeile fără boală coronariană obstructivă: rezultate din studiul de evaluare a sindromului ischemic al femeilor (WISE) sponsorizat de NIH-NHLBI, *Eur Heart J* 27:1408-1415, 2006.
- Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, și colab.: Povara economică a anginei la femeile cu suspiciune de boală cardiacă ischemică: rezultate de la National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute, sponsorizat de Women's Ischemia Syndrome Evaluation, *Circulation* 114:894-904, 2006.
- Beitman BD, Mukerji V, Lamberti JW, și colab.: Tulburare de panică la pacienții cu durere în piept și artere coronare normale din punct de vedere angiografic, *Am J Cardiol* 63:1399-1403, 1989.
- Vermeltoort IA, Rajmakers PG, Odekerken DAM și colab.: Asociere între tulburarea de anxietate și amploarea ischemiei observate în sindromul cardiac X, *J Nucl Cardiol* 16:405-410, 2009.
- Vaccarino V, Shah AJ, Rooks C și colab.: Diferențele de sex în ischemia miocardică indusă de stres mental la tinerii supraviețuitori ai unui infarct miocardic acut, *Psychosom Med* 76:171-180, 2014.
- Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G, Goldstein DS, Cannon 3rd RO: Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease, *Am J Cardiol* 76:125-130, 1995.
- Ramadan R, Sheps D, Esteves F, și colab.: Ischemia miocardică în timpul stresului mental: rolul poverii bolii arterei coronare și al vasomotoniului, *J Am Heart Assoc* 2:e00321, 2013. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000321> .
- Wei J, Rooks C, Ramadan R și colab.: Meta-analiză a ischemiei miocardice induse de stres mental și a evenimentelor cardiace ulterioare la pacienții cu boală coronariană, *Am J Cardiol* 114: 187-192, 2014.
- Beltrame JF, Crea F, Camici P: Advances in coronary microvascular dysfunction, *Heart Lung Circ* 18:19-27, 2009.
- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: Baza fiziologică pentru evaluarea stenozei coronariene critice. Răspunsul instantaneu al fluxului și distribuția regională în timpul hiperemiei coronariene ca măsurători ale rezervei de flux coronarian, *Am J Cardiol* 33:87-94, 1974.
- Quyyumi AA, Cannon 3rd RO, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE: Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries, *Circulation* 86:1864-1871, 1992.
- Mian Z, Wei J, Bhargava M, și colab.: Infarctul miocardic anterior este asociat cu disfuncția endotelială coronariană la femeile cu semne și simptome de ischemie și fără boală coronariană obstructivă, *Int J Cardiol* 207:137-139, 2016.
- Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, Virmani R: Diferențele de sex în boala coronariană: observații patologice, *Atherosclerosis* 239:260-267, 2015.
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R: Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view, *Eur Heart J* 34:719-728, 2013.
- Mohandas R, Sautina L, Li S și colab.: Numărul și funcția celulelor angiogenice derivate din măduva osoasă și a rezervei de flux coronarian la femeile fără boală coronariană obstructivă: un studiu secundar al Evaluării Sindromului Ischemiei Femeii (WISE) sponsorizat de NHLBI, *PLoS One* 8:e81595, 2013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081595> .

47. Khaliq A, Johnson BD, Anderson RD și colab.: Relații între componentele sindromului metabolic și măsurile de ateroscleroză cu ultrasunete coronariene intravasculare la femeile cu boală coronariană obstructivă: Studiul de evaluare a sindromului ischemiei femeilor sponsorizat de NHLBI, *Cardiovasc Endocrinol* 4:45-52.
48. Adamopoulos S, Rosano GMC, Ponikowski P, și colab.: Sensibilitate baroreflex afectată și echilibru simpato-vagal în sindromul X, *Am J Cardiol* 82:862-868, 1998.
49. Gulli G, Cemin R, Pancera P, și colab.: Evidence of parasympathetic impairment in some patients with cardiac syndrome X, *Cardiovasc Res* 52:208-216, 2001.
50. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, și colab.: Funcție anormală a nervului adrenergic cardiac la pacienții cu sindromul X detectat prin scintigrafia miocardică [123I]metaiodobenzilguanidină, *Circulation* 96:821-826, 1997.
51. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, și colab.: Spasmul microvascular coronarian declanșează anomalii ischemice tranzitorii ale ventriculului stâng diastolică la pacienții cu durere toracică și artere coronare normale angiografice, *Atherosclerosis* 236:207-214, 2014.
- 51a. Wei J, Mehta PK, Shufelt C și colab.: Disfuncția diastolică măsurată prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă la femei cu semne și simptome de ischemie, dar fără boală coronariană obstructivă, *Int J Cardiol* 220:775-780, 1 octombrie 2016.
52. Wei J, Nelson MD, Szczepaniak EW, et al.: Steatoza miocardică ca o posibilă legătură mecanică între disfuncția diastolică și disfuncția microvasculară coronariană la femei, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 310: H14-H19, 2016.
53. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.: 2013 Ghid ESC privind managementul bolii coronariene stabile: Grupul operativ pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 34:2949-3003, 2013.
54. Fihn SD, Blankenship J. Angiografie și intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici, *Circulation* 130:1749-1767, 2014.
55. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S și colab.: Implicațiile prognostice ale rezervei de flux coronarian pe artera coronariană descendentă anterioară stângă în cardiomiopatia hipertrofică, *Am J Cardiol* 102:1718-1723, 2008.
56. Sharkey SW, Maron BJ: Epidemiologia și profilul clinic al cardiomiopatiei Takotsubo, *Circ J* 78:2119-2128, 2014.
57. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al.: Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy, *JAMA* 306:277-286, 2011.
58. Pelliccia F, Parodi G, Greco C și colab.: Frecvența comorbidităților în sindromul Takotsubo: o - revizuire sistematică colaborativă internațională care include 1109 pacienți, *Am J Med* 128(654):e11-e19, 2015.
59. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A: Reactivitate microvasculară coronariană afectată la femeile cu sindrom de balonare apical (Takotsubo/cardiomiopatie de stres), *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2:147-152, 2013.
60. Scantlebury DC, Prasad A, Rabinstein AA, Best PJ: Prevalența migrenei și a fenomenului Raynaud la femeile cu sindrom de balonare apical (Takotsubo sau cardiomiopatie de stres), *Am J Cardiol* 111:1284-1288, 2013.
61. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD: The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder, *Cardiology* 97:197-202, 2002.
62. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al.: TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow, *Circulation* 93:879-888, 1996.
63. Yajmami B, Dagdelen S, Bozbuga N, și colab.: Răspunsul metabolismului miocardic la stimularea atrială la pacienții cu flux coronarian lent, *Int J Cardiol* 78:151-156, 2001.
64. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y: Dovezi histologice pentru boala arterelor coronare a vaselor mici la pacienții cu angină pectorală și artere coronare mari patentate, *Circulation* 74:964-972, 1986.
65. Petersen JW, Johnson BD, Kip KE și colab.: Numărul de cadre TIMI și evenimentele adverse la femeile fără boală coronariană obstructivă: un studiu pilot din Evaluarea Sindromului Ischemiei Femeii (WISE) sponsorizat de NHLBI, *PLoS One* 9:e96630, 2014. <http://dx.doi.org/10.1371.pone.0096630>
66. Mangieri E, Macchiarrelli G, Ciavolella M, et al.: Slow coronary flow: clinical and histopathologic features in patients with otherwise normale epicardial coronary arteries, *Cathet Cardiovasc Diagn* 37:375-381, 1996.
67. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I: Utilitatea terapiei orale cu dipiridamol pentru fluxul arterei coronare lent angiografice, *Am J Cardiol* 87:777-779, 2001. A8.
68. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL și colab.: Beneficiile angiografice și clinice ale mibefradilului în fenomenul de curgere lent coronarian, *J Am Coll Cardiol* 44:57-62, 2004.
69. Reis SE, Holuhkov R, Conrad Smith AJ, și colab.: Disfuncția microvasculară coronariană este foarte răspândită la femeile cu durere toracică în absența bolii coronariene: rezultate din studiul NHLBI WISE, *Am Heart J* 141:735-741, 2001.
70. Petersen JW, Mehta PK, Kenkre TS și colab.: Comparare între doze mici și mari de adenozină și aceticolină intracoronară la femeile supuse testării reactivității coronariene: rezultate din evaluarea sindromului ischemiei femeilor (WISE) sponsorizată de NHLBI, *Int J Cardiol* 172:e114, 172:114.
71. van de Hoef TP, Echavarria-Pinto M, van Laveren MA, și colab.: Implicații diagnostice și prognostice ale capacității de flux coronarian: un concept fiziologic cuprinzător înrcușat în boala cardiacă ischemică, *JACC Cardiovasc Interv* 8:1670-1680, 2015.
72. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U: Urmărirea la 3 ani a pacienților cu spasm coronarian ca cauză a sindromului coronarian acut: urmărirea studiului CASPAR (spasm al arterei coronare la pacienții cu sindrom coronarian acut), *J Am Coll Cardiol* 57:15-1.
73. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, și colab.: Utilitatea clinică, caracteristicile angiografice și evaluarea siguranței testării provocării aceticolinei intracoronariene la 921 de pacienți albi consecutivi cu artere coronare neobstrucționate, *Circulation* 129:1723-1730, 2014.
74. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, și colab.: Rolul testării noninvasive în evaluarea clinică a femeilor cu suspiciune de boală cardiacă ischemică: o declarație de consens de la American Heart Association, *Circulation* 130:350-379, 2014.
75. Ahmari SA, Bunch TJ, Modesto K și colab.: Impactul factorilor de risc coronarian individual și cumulativ asupra rezervei de flux coronarian evaluat prin ecocardiografie de stres cu dobutamina, *Am J Cardiol* 101:1694-1699, 2008.
76. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, și colab.: Efectul prognostic al rezervei de flux coronarian la femei versus bărbați cu sindrom de durere toracică și ecocardiografie normală de stres cu dipiridamol, *Am J Cardiol* 106:1703-1708, 2010.
77. Kaul S: Ecocardiografie miocardică de contrast: o retrospectivă de 25 de ani, *Circulation* 118:291-308, 2008.
78. Thomas JD: Imagistica de perfuzie cu ecocardiografie de contrast miocardic: încă așteptăm după toți acești ani, *J Am Coll Cardiol* 62:1362-1364, 2013.
79. Vogel R, Indermuhle A, Reinhardt J, și colab.: Cuantificarea perfuziei miocardice absolute la om prin ecocardiografie contrast: algoritmi și validare, *J Am Coll Cardiol* 45:754-762, 2005.
80. Galiuto L, Sestito A, Barchetta S, și colab.: Evaluarea neinvazivă a rezervei de flux în artera coronariană descendentă anterioară stângă la pacienții cu sindrom cardiac X, *Am J Cardiol* 99:1378-1383, 2007.
81. Chow BJ, Dorbala S, Di Carli MF, și colab.: Valoarea prognostică a imagistică de perfuzie miocardică PET la pacienții obezi, *JACC Cardiovasc Imaging* 7:278-287, 2014.
82. Nakazato R, Heo R, Leipsic J, Min JK: evaluarea CFR și FFR cu PET și CTA: puncte forte și limitări, *Curr Cardiol Rep* 16:484, 2014.
83. Beller GA: Stratificare îmbunătățită a riscului cu măsurarea neinvazivă a rezervei de flux coronarian folosind tomografia cu emisie de pozitroni, *Circulation* 126:1808-1811, 2012.
84. Murthy VL, Naya M, Foster CR și colab.: Evaluare îmbunătățită a riscului cardiac cu măsuri neinvazive ale rezervei de flux coronarian, *Circulation* 124:2215-2224, 2011.
85. Naya M, Murthy VL, Blankstein R și colab.: Relația cantitativă între extinderea și morfologia plăcii coronariene aterosclerotice și perfuzia miocardică în aval, *J Am Coll Cardiol* 58:1807-1816, 2011.
86. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, și colab.: Inflamație cronică și disfuncție microvasculară coronariană la pacienții fără factori de risc pentru boala coronariană, *Eur Heart J* 30:1837-1843, 2009.
87. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD și colab.: Prognostic la femeile cu ischemie miocardică în absența bolii coronariene obstructive: rezultate de la National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), *Circulation* 109:2999-222999.
88. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF și colab.: Rezonanță magnetică cardiovasculară și tomografie computerizată cu emisie de foton unic pentru diagnosticul bolii coronariene (CE-MARC): un studiu prospectiv, *Lancet* 379:453-460, 2012.
89. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ și colab.: Perfuzie subendocardică anormală în sindromul cardiac X detectat prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară, *N Engl J Med* 346:1948-1953, 2002.
90. Lanza GA, Buffon A, Sestito A și colab.: Relația între defectele de perfuzie miocardică induse de stres asupra rezonanței magnetice cardiovasculare și disfuncția microvasculară coronariană la pacienții cu sindrom cardiac X, *J Am Coll Cardiol* 51:466-472, 2008.
91. Pilz G, Kloss M, Ali E și colab.: Corelații angiografice ale pacienților cu boală a vaselor mici diagnostice prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă cu stres adenosin, *J Cardiovasc Magn Reson* 10(8), 2008.
92. Reynolds HR, Strichan MB, Iqbal SN și colab.: Mecanisme ale infarctului miocardic la femeile fără boală coronariană obstructivă angiografică, *Circulation* 124:1414-1425, 2011.
93. Motwani M, Jogiya R, Kozerke S, Greenwood JP, Plein S: Imagistica de perfuzie miocardică cu rezonanță magnetică cardiovasculară avansată: rezoluție spațială înaltă versus acoperire tridimensională a întregii inimi, *Circ Cardiovasc Imaging* 6:339-348, 2013.
94. Goykhan M, Mehta PK, Agarwal M și colab.: Reproducibilitatea rezervei de perfuzie miocardică - variații ale măsurătorilor de la post-procesare folosind software-ul disponibil comercial, *Cardiovasc Diagn Ther* 2:268-277, 2012.
95. Hsu LY, Groves DW, Aletras AH, Kellman P, Arai AE: O măsurare cantitativă în funcție de pixeli a fluxului sanguin miocardic prin imagistica de perfuzie CMR de primă trecere îmbunătățită cu contrast: validarea microferei la câini și studiu de fezabilitate la om, *JACC Cardiovasc Imaging* 5:154-166, 2012.
96. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, și colab.: Un studiu randomizat, controlat cu placebo de inhibare tardivă a curentului Na (ranolazina) în disfuncția microvasculară coronariană (CMD): impact asupra anginei și rezervei de perfuzie miocardică, *Eur Heart J* 37:1504-1513, 2015.
97. Motwani M, Kidambi A, Uddin A și colab.: Cuantificarea fluxului sanguin miocardic cu rezonanță magnetică cardiovasculară pe tot parcursul ciclului cardiac, *J Cardiovasc Magn Reson* 17(4), 2015.
98. Eriksson BE, Tyne-Lenne R, Svedenhag J, și colab.: Physical training in Syndrome X: the physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X, *J Am Coll Cardiol* 36:1619-1625, 2000.
99. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, și colab.: Efectul exercițiului asupra funcției endoteliale coronariene la pacienții cu boală coronariană, *N Engl J Med* 342:454-460, 2000.
100. Lee BC, Chen SY, Hsu HC și colab.: Efectul reabilitării cardiace asupra rezervei de perfuzie miocardică la pacienții postinfarct, *Am J Cardiol* 101:1395-1402, 2008.
101. Olsen RH, Pedersen LR, Jurs A, și colab.: Un studiu randomizat care compară efectul antrenamentului fizic și pierderea în greutate asupra funcției microvasculare în boala coronariană, *Int J Cardiol* 185:229-235, 2015.
102. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardi R: Inhibitori ai enzimelor de conversie a angiotensinei și 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reducând în sindromul cardiac X: rolul activității superoxid dismutazei, *Circulation* 109:53-58, 2004.
103. Fabian E, Varga A, Picano E și colab.: Efectul simvastatinului asupra funcției endoteliale la pacienții cu sindrom cardiac X, *Am J Cardiol* 94:652-655, 2004.
104. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 ACC/AHA ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63:2889-20134, .
105. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colab.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după sindrome coronariene acute, *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
106. Robinson JG, Farnier M, Krempf M și colab.: Eficacitatea și siguranța alirocumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 372:1489-1499, 2015.
107. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD și colab.: Eficacitatea și siguranța evolocumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 372:1500-1509, 2015.
108. Bugiardi R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P: Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X, *Am J Cardiol* 63:286-290, 1989.
109. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A: Atenolol versus amlodipină versus izosorbid-5-mononitrat pe simptomele anginoase în sindromul X, *Am J Cardiol* 84:854-856, 1999. A8.
110. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, și colab.: Beta-blocantele de a treia generație stimulează eliberarea tardivă de oxid nitric din celulele endoteliale prin eflox ATP: un mecanism nou pentru acțiunea antihipertensivă, *Circulation* 107:2747-2752, 2003.
111. Erdamar H, Sen N, Tavil Y, și colab.: Efectul tratamentului cu nebulivol asupra stresului oxidativ și a stării antioxidante la pacienții cu sindrom cardiac-X, *Coron Artery Dis* 20:238-244, 2009.
112. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, și colab.: Recuperarea precoce a rezervei de flux coronarian afectat prin terapia cu carvedilol la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică: un studiu ecocardiografic Doppler transtoracic în serie, *J Am Coll Cardiol* 45:318-319, 2005.
113. Xiaozhen H, Yun Z, Mei Z, Yu S: Efectul carvedilolului asupra rezervei de flux coronarian la pacienții cu hipertrofie hipertensivă ventriculară stângă, *Blood Press* 19:40-47, 2010.
114. Togni M, Vigorito F, Windecker S, et al.: Nebivololul beta-blocant crește rezerva de flux coronarian? *Cardiovasc Drugs Ther* 21:99-108, 2007.
115. Hung OY, Molony D, Corban MT și colab.: Evaluarea cuprinzătoare a progresiei plăcii coronariene cu imagistica intravasculară avansată, măsuri fiziologice și stresul de forfecare a peretelui: un studiu clinic controlat, dublu-orb, randomizat, al nebulivolului versus atenolol în boala coronariană neobstructivă, *J Am Heart Assoc* 5:02020764e. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.002764> .
116. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS: Inhibirea pe termen lung a enzimelor de conversie a angiotensinei reduce dimetilarginina asimetrică plasmatică și îmbunătățește biodisponibilitatea oxidului nitric endotelial și funcția microvasculară coronariană la pacienții cu sindrom X, *Am J Cardiol* 90:974-902, 2002.
117. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD și colab.: La femeile cu simptome de ischemie cardiacă, artere coronare neobstructive și disfuncție microvasculară, inhibarea enzimelor de conversie a angiotensinei este asociată cu o funcție microvasculară îmbunătățită: un studiu randomizat dublu-orb de la National Heart, Lung and Blood Institute Women's Heart Ischemia Syndrome (WISE), *Am Heart J* 167:826-82014, .

119. L-arginina pe termen lung îmbunătățește funcția endotelială coronariană a vaselor mici la om, *Circulation* 97:2123-2128, 1998.
120. Glueck CJ, Valdes A, Bowe D, Munsif S, Wang P: Mutaja endotelial a oxidului nitric sintetaza T-786c, o etiologie tratabilă a anginei Prinzmetal, *Transl Res* 162:64-66, 2013.
121. Kaski JC, Rosano GM, Collins P și colab.: Sindromul cardiac X: caracteristici clinice și funcția ventriculară stângă. Studiu de urmărire pe termen lung, *J Am Coll Cardiol* 25:807-814, 1995.
122. Stone PH: Antagoniști de calciu pentru varianta de angină Prinzmetal, angina instabilă și ischemia miocardică silențioasă: instrument terapeutic și sondă pentru identificarea mecanismelor fiziopatologice, *Am J Cardiol* 59:101B-115B, 1987.
123. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, și colab.: Comparație a terapiei cu verapamil și propranolol pentru angina pectorală în repaus: un studiu randomizat, multi-încrucișat, controlat în unitatea de îngrijire coronariană, *Am J Cardiol* 57:899-906, 1986.
124. Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry RC, Conti CR: Efectul diltiazem la pacienții cu variantă de angină pectorală: un studiu randomizat dublu-orb, *Am Heart J* 101:719-725, 1981.
125. Yasue H, Omote S, Takizawa A, și colab.: Angina pectorală de efort cauzată de spasm arterial coronarian: efectele diferitelor medicamente, *Am J Cardiol* 43:647-652, 1979.
126. Cannon 3rd RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE: Eficacitatea terapiei cu blocante a canalelor de calciu pentru angina pectorală care rezultă din boala arterei coronariene a vaselor mici și rezerva vasodilatatoare anormală, *Am J Cardiol* 56:242-246, 1985.
127. Ozelik F, Altun A, Ozbay G: Efecte antianginoase și anti-ischemice ale nisoldipinei și ramiprilului la pacienții cu sindrom X, *Clin Cardiol* 22:361-365, 1999.
128. Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, Hess OM: Efectul diltiazemului asupra rezervei de flux coronarian la pacienții cu angină microvasculară, *Int J Cardiol* 52:135-143, 1995.
129. Chaitman BR: Ranolazina pentru tratamentul anginei cronice și utilizarea potențială în alte afecțiuni cardio-vasculare, *Circulation* 113:2462-2472, 2006.
130. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO și colab.: Efectele ranolazinei cu atenolol, amlodipină sau diltiazem asupra toleranței la efort și frecvenței anginei la pacienții cu angină cronică severă: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 291:309-316, 2004.
131. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A și colab.: Eficacitatea antianginoasă a ranolazinei atunci când este adăugată la tratamentul cu amlodipină: studiul ERICA (Eficacitatea Ranolazinei în angina cronică), *J Am Coll Cardiol* 48:566-575, 2006.
132. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE și colab.: Ranolazina ameliorează angina pectorală la femeile cu dovezi de ischemie miocardică, dar fără boală coronariană obstructivă, *JACC Cardiovasc Imaging* 4:514-522, 2011.
133. Sulfi S, Timmis AD: Ivabradina-primul inhibitor selectiv al canalului I(f) al nodului sinusal în tratamentul anginei stabile, *Int J Clin Pract* 60:222-228, 2006.
134. Fox K, Ford I, Steg PG și colab.: Ivabradină pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng (FRUMOS): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Lancet* 372:807-816, 2008.
135. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study, *Lancet* 376:875-885, 2010.
136. Tardif JC, Ford I, Tendera M, și colab.: Eficacitatea ivabradinei, un nou inhibitor selectiv I(f), în comparație cu atenolol la pacienții cu angină cronică stabilă, *Eur Heart J* 26:2529-2536, 2005.
137. Rosen SD, Lorenzoni R, Kaski JC, Foale RA, Camici PG: Effect of alpha1-adrenoceptor blockade on coronary vasodilator reserve in cardiac syndrome X, *J Cardiovasc Pharmacol* 34:554-560, 1999.
138. Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT: Efectele doxazosinului asupra anginei pectorale induse de efort, depresia segmentului ST și sensibilitatea la insulină la pacienții cu sindrom X, *Am J Cardiol* 82:1352-1356, 1998.
139. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A: Îmbunătățirea capacității de efort cu administrarea liniei de aminofiline acute la pacienții cu sindrom X, *J Am Coll Cardiol* 14:1450-1453, 1989.
140. Cannon 3rd RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, și colab.: Imipramine în pacienți cu durere toracică în ciuda angiogramelor coronariene normale, *N Engl J Med* 330:1411-1417, 1994.
141. Hongo M, Takenaka H, Uchikawa S, și colab.: Răspunsul microvascular coronar la administrarea intracoronară de nicorandil, *Am J Cardiol* 75:246-250, 1995.
142. Chen JW, Lee WL, Hsu NW și colab.: Efectele tratamentului pe termen scurt al nicorandilului asupra ischemiei miocardice induse de efort și activității autonome cardiace anormale în angina microvasculară, *Am J Cardiol* 80:32-38, 1997.
143. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D și colab.: Eficacitatea și siguranța fasudilului la pacienții cu angină pectorală stabilă: un studiu de fază 2 dublu-orb, controlat cu placebo, *J Am Coll Cardiol* 46:1803-1811, 2005.
144. Fukumoto Y, Mohri M, Inokuchi K, și colab.: Efecte anti-ischemice ale fasudilului, un inhibitor specific de Rho-kinaza, la pacienții cu angină de efort stabilă, *J Cardiovasc Pharmacol* 49:117-121, 2007.
145. White HD, Lowe JB: Eficacitatea antianginoasă a maleatului de perhexilină la pacienții refractari la blocarea receptorilor beta adrenergici, *Int J Cardiol* 3:145-155, 1983.
146. Cole PL, Beamer AD, McGowan N și colab.: Eficacitatea și siguranța maleatului de perhexilină în angina refractară. Un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo al unui nou agent antianginos, *Circulation* 81:1260-1270, 1990.
147. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M: Manipularea metabolică în boala cardiacă ischemică, o abordare nouă a tratamentului, *Eur Heart J* 25:634-641, 2004.
148. Ashrafian H, Horowitz JD, Frenneaux MP: Perhexiline, *Cardiovasc Drug Rev* 25:76-97, 2007.
149. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD: Trimetazidina medicament antianginos schimbă metabolismul energetic cardiac de la oxidarea acizilor grași la oxidarea glucozei prin inhibarea tiolazei mitocondriale cu lanț lung 3-cetoacil coenzima A, *Circ Res* 86:580-588, 2000.
150. Peng S, Zhao M, Wan J și colab.: Eficacitatea trimetazidinei asupra anginei pectorale stabile: o meta-analiza a studiilor clinice randomizate, *Int J Cardiol* 177:780-785, 2014.
151. Rogacka D, Guzik P, Wykretowicz A și colab.: Efectele trimetazidinei asupra simptomelor clinice și a toleranței la efort la pacienții cu sindrom X: un studiu preliminar, *Coron Artery Dis* 11:171-177, 2000.
152. Nalbantgil S, Altintig A, Yilmaz H, et al.: The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina, *Int J Angiol* 8:40-43, 1999.
153. Leonardo F, Fraggaso G, Rossetti E și colab.: Comparația trimetazidinei cu atenolol la pacienții cu sindromul X: efectele asupra funcției diastolice și toleranței la efort, *Cardiologia* 44:1065-1069, 1999.
154. Stys TP, Lawson WE, Hui JCK și colab.: Efectele contrapulsării externe îmbunătățite asupra perfuziei coronariene cu radionuclizi de stres și a capacității de efort în angina pectorală stabilă cronică, *Am J Cardiol* 89:822-824, 2002.
155. Arora RR, Chou TM, Jain D, și colab.: Studiul multicentric al contrapulsării externe îmbunătățite (MUST-EECP): efectul EECP asupra ischemiei miocardice induse de efort și a episoadelor anginoase, *J Am Coll Cardiol* 33:1833-1840, 1999.
156. Urano H, Ikeda H, Ueno T și colab.: Contrapulsarea externă îmbunătățită îmbunătățește toleranța la efort, reduce ischemia miocardică indusă de efort și îmbunătățește umplerea diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu boală coronariană, *J Am Coll Cardiol* 37:93-99, 2001.
157. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS și colab.: Beneficiu susținut de trei ani de la contrapulsarea externă îmbunătățită în angina pectorală cronică, *Am J Cardiol* 75:840-841, 1995.
158. Kronhaus KD, Lawson WD: Contrapulsarea externă îmbunătățită este un tratament eficient pentru sindromul X, *Int J Cardiol* 135:256-257, 2009.
159. Beck DT, Martin JS, Casey DP și colab.: Contrapulsarea externă îmbunătățită îmbunătățește funcția endotelială și capacitatea de efort la pacienții cu disfuncție ischemică ventriculară stângă, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 41:628-636, 2014.
160. Loh PH, Cleland JG, Louis AA, și colab.: Contrapulsarea externă îmbunătățită în tratamentul anginei cronice refractare: un rezultat de urmărire pe termen lung din Registrul internațional de pacienți cu contrapulsare externă îmbunătățită, *Clin Cardiol* 31:159-164, 2008.
161. Lawson WE, Barsness G, Michaels AD și colab.: Eficacitatea contrapulsării externe îmbunătățite repetate pentru angina refractară la pacienții care nu reușesc să finalizeze un curs inițial de terapie, *Cardiology* 108:170-175, 2007.
162. Losordo DW, Schatz RA, White CJ și colab.: Transplantul intramiocardic al celulelor stem autologe CD34+ pentru angina pectorală intratabilă: un studiu dublu-orb, randomizat controlat de fază I/IIa, *Circulation* 115:3165-3172, 2007.
163. van Ramshorst U, Bax JJ, Beeres SL și colab.: Injectare intramiocardică de celule de măduvă osoasă pentru ischemia miocardică cronică: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 301:1997-2004, 2009.
164. Malliaras K, Makkar RR, Smith RR și colab.: Celulele derivate din cardiosferă intracoronară după infarct miocardic: dovezi ale regenerării terapeutice în rezultatele finale de 1 an ale studiului CADUCEUS (Celule stem derivate din CArdiosphere-Derived aUctologous stem Cells to reverse ventricUlar Cards), *J Am Coll Cardiol* 63:110-122, 2014.
165. Kanazawa H, Tseliou E, Malliaras K și colab.: Postcondiționare celulară: celulele derivate din sfera cardio alogene reduc dimensiunea infarctului și atenuează obstrucția microvasculară atunci când sunt administrate după reperfuzie la porcii cu infarct miocardic acut, *Circ Heart Fail* 8:322-332, 2015.
166. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA: Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension, *Hypertension* 33:998-1001, 1999.
167. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, și colab.: Reglarea vasculară coronariană, remodelarea și -colateralizarea: mecanisme și implicații clinice în numele grupului de lucru privind fiziopatologia coronariană și microcirculația, *Eur Heart J* 36:3134-3146, 2015.
168. Gallet R, de Couto G, Simslo E și colab.: Celulele derivate din cardiosferă inversează insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejeție conservată (HFpEF) la șobolani prin scăderea fibrozei și a inflamației, *J Am Coll Cardiol*: de bază pentru *Translational Science* 1:14-28, 2016.
169. Asbury EA, Kanji N, Ernst E, Barbir M, Collins P: Antrenament autogen pentru a gestiona simptomatologia la femeile cu durere în piept și artere coronare normale, *Menopauza* 16:60-65, 2009.
170. Asbury EA, Webb CM, Collins P: Sprinzi de grup pentru a îmbunătăți bunăstarea psihosocială și -cerințele de îngrijire primară în rândul femeilor cu sindrom cardiac X, *Climacteric* 14:100-104, 2011.
171. Cannon 3rd RO, Quyyumi AA, Schenke WH, și colab.: Sensibilitate cardiacă anormală la pacienții cu durere în piept și artere coronare normale, *J Am Coll Cardiol* 16:1359-1366, 1990.
172. Chauhan A, Mullins PA, Thuraingham SI, și colab.: Percepția anormală a durerii cardiace în sindromul X, *J Am Coll Cardiol* 24:329-335, 1994.
173. Pasceri V, Lanza GA, Buffon A și colab.: Rolul sensibilității anormale la durere și al factorilor comportamentali în determinarea durerii în piept în sindromul X, *J Am Coll Cardiol* 31:62-66, 1998.
174. Chauhan A, Mullins PA, Thuraingham SI, și colab.: Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow, *Circulation* 89:694-702, 1994.
175. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA și colab.: Efectul stimulării măduvei spinării asupra anginei spontane și induse de stres și depresiei segmentului ST „asemănătoare ischemiei” la pacienții cu sindrom cardiac X, *Eur Heart J* 26:983-989, 2005.
176. Borjesson M, Andrell P, Mannheimer C: Stimularea măduvei spinării pentru tratamentul pe termen lung al anginei pectorale severe: ce spun dovezile? *Future Cardiol* 7:825-833, 2011.
177. Odenstedt J, Linderroth B, Bergfeldt L și colab.: Efectele stimulării măduvei spinării asupra ischemiei miocardice, mărimii infarctului, aritmiei ventriculare și electrofiziologiei neinvazive într-un model de ischemie-reperfuzie porcine, *Heart Rhythm* 8:892-898, 2011.
178. Chester M, Hammond C, Leach A: Beneficiile pe termen lung ale blocului ganglionar stelat în angina refractară cronică severă, *Pain* 87:103-105, 2000.
179. Wiener L, Cox JW: Influența blocului ganglionar stelat asupra anginei pectorale și electrocardiograma post-exercițiu, *Am J Med Sci* 252:289-295, 1966.
180. Sudhir K, Jennings GL, Funder JW, Komesaroff PA: Estrogenul îmbunătățește eliberarea bazală de oxid nitric în vascularizația antebrațului la femeile în perimenopauză, *Hypertension* 28:330-334, 1996.
181. Haynes MP, Russell KS, Bender JR: Mecanismele moleculare ale acțiunilor estrogenului asupra vasculaturii, *J Nucl Cardiol* 7:500-508, 2000.
182. Grodstein F, Stampfer M: Epidemiologia bolii coronariene și înlocuirea estrogenului la femeile în postmenopauză, *Prog Cardiovasc Dis* 38:199-210, 1995.
183. Roque M, Heras M, Roig E și colab.: Efecte pe termen scurt ale terapiei de substituție cu estrogen transdermic asupra reactivității vasculare coronariene la femeile în postmenopauză cu angină pectorală și rezultate normale la angiogramelor coronariene, *J Am Coll Cardiol* 31:139-143, 1998.
184. Collins P, Rosano GM, Sarrel PM și colab.: 17 beta-Estradiol atenuează constricția arterială coronariană indusă de acetilcolină la femei, dar nu la bărbați cu boală coronariană, *Circulation* 92:24-30, 1995.
185. Manson JE, Hsia J, Johnson KC și colab.: Estrogen plus progestin și riscul de boală coronariană, *N Engl J Med* 349:523-534, 2003.
186. Merz CN, Johnson BD, Berga SL și colab.: Timpul total de estrogen și boala coronariană obstructivă la femei: informații din evaluarea sindromului ischemiei femeilor (WISE) sponsorizată de NHLBI, *J Womens Health (Larchmt)* 18:1315-1322, 2009.
187. Wolff EF, He Y, Black DM și colab.: Simptome de menopauză auto-raportate, calcificarea arterei coronare și grosimea intima-media carotidiană la femeile aflate recent la menopauză examinate pentru studiul Kronos de prevenire precoce a estrogenului (KEEPS), *Fertil Steril* 99:1385-1391, 2013.



INTRODUCERE, 391

GHIDUL SOCIETĂȚII PROFESIONALE/
CONSULTATE/DECLARAȚII, 391Depresie, 391
Anxietate, 393
Stresul, 393

EPIDEMIOLOGIE, 393

Depresie, 393
Anxietate, 395
Stres, 395

MECANISME BIOLOGICE, 395

Depresie, 395
Anxietate, 397
Stresul, 397

MECANISME COMPORTAMENTALE, 397

Depresie, 397
Anxietate, 398
Stresul, 398

OPȚIUNI DE TRATAMENT, 398

Depresie, 398
Anxietate, 399
Stres, 405TREBUIE SOCIETATE PROFESIONALĂ
GHIDURI/CONSULTATE/DECLARAȚII
FI URMAT?, 405Depresie, 405
Anxietate, 407
Stresul, 407CONSIDERAȚII PRACTICE
PENTRU TRATAREA BOLII
CORONARIANE COMORBIDE ȘI A
DEPRESIEI, ANXIETĂȚII SAU
STRESSULUI, 407Screening pentru depresie, anxietate
sau stres, 407Evaluare suplimentară a depresiei,
anxietății sau stresului, 407Gestionarea depresiei, anxietății sau
stresului, 408

REFERINȚE, 410

INTRODUCERE

Mulți pacienți cu boală coronariană cronică (CHD) au depresie semnificativă clinic: o comorbiditate costisitoare, care accelerează boala, care este asociată cu calitatea vieții compromisă legată de sănătate și ani de viață ajustați în funcție de calitate (QALYs). Depresia este, de asemenea, asociată cu un risc crescut de evenimente recurente ale sindromului coronarian acut (SCA), mortalitate dublată de toate cauzele și costuri mai mari de asistență medicală. Mulți dintre acești pacienți au, de asemenea, anxietate și stres semnificative clinic. Având în vedere aceste date observaționale, multe societăți de consiliere și profesionale au sugerat screening-ul pacienților cu CHD pentru emoții negative și furnizarea de tratament cuprinzător dacă sunt detectate niveluri clinice de suferință.

Scopul general al acestui capitol este de a oferi medicilor cardiologi dovezile de ultimă generație pentru afirmațiile menționate mai sus și de a oferi sfaturi practice privind screening-ul, consilierea și tratarea depresiei, anxietății și stresului la pacienții cu CHD. Începem prin a oferi o privire de ansamblu asupra îndrumărilor și sfaturilor profesionale pe acest subiect. Apoi discutăm despre dovezile privind screening-ul epidemiologic și tratamentul acestor emoții negative la pacienții cu CHD. Încheiem prin a oferi un context pentru dezbaterile actuale dintre oameni de știință, practicieni și organizații profesionale cu privire la utilitatea gestionării emoțiilor negative la pacienții cu CHD.¹

Puțini cardiologi și alți furnizori de asistență medicală au implementat recomandările pentru a examina toți pacienții cu CHD pentru depresie, anxietate și stres și pentru a trata aceste afecțiuni dacă sunt depistate.²⁻³ Principalele bariere în implementarea acestor recomandări includ lipsa de timp pentru evaluarea și gestionarea depresiei, rețele insuficiente de educație asupra depresiei și lipsa dovezilor din studiile randomizate controlate (RCT) care să susțină aceste recomandări.⁴⁻⁵ Cu toate acestea, screening-ul universal obligatoriu al depresiei la pacienții cu CHD (sau orice pacient) este recomandat. Începând cu 2014, Forumul Național al Calității a introdus screening-ul universal al depresiei ca măsură de calitate pentru toți pacienții cu o întâlnire de sănătate⁶; managementul de succes al depresiei la 6 și 12 luni sunt indicatori de calitate care vor intra în vigoare în viitorul apropiat. Astfel, în Statele Unite, pacienții cu CHD vor necesita în curând screening pentru depresie și, dacă se

constată că au depresie care afectează clinic, vor trebui urmăriți. Cu aceste schimbări care se profilează în Statele Unite și în multe alte părți ale lumii, oferim o privire de ansamblu asupra științei, instrumentelor și controverselor pe această temă.

SOCIETATEA PROFESIONALĂ GHIDURI/
CONSULTATE/DECLARAȚII

Depresie

Puterea constatărilor observaționale care leagă depresia de rezultatele CHD a determinat multe societăți profesionale să sfătuiască screening-ul de rutină a depresiei pentru pacienții cu CHD și trimiterea pentru tratament dacă este indicat. Cu toate acestea, este important de reținut că nu există studii randomizate pe acest subiect care să informeze aceste recomandări. În plus, deși RCT-urile au arătat că tratamentul poate ameliora depresia în unele cazuri, nu s-a demonstrat în mod clar că poate duce la rezultate îmbunătățite ale CHD.⁷

Asociația Americană a Inimii

În 2008, Asociația Americană a Inimii (AHA) a emis un aviz științific aprobat de Asociația Americană de Psihiatrie (APA) care recomandă administrarea unui chestionar de screening pentru depresie pacienților cu SCA și trimiterea celor care au depistat pozitiv la un profesionist calificat să diagnosticheze - nasul și să gestioneze depresia conform algoritmului din Fig. 26.1.⁸ Casetele 26.1 și 26.2 detaliază chestionarele de screening recomandate.^{8,9} Grupul operativ al serviciilor preventive din Statele Unite (USPSTF) și orientările AHA/APA recomandă versiunea chestionarului de sănătate a pacientului-2 (PHQ-2) da/nu ca ecran inițial, deoarece a fost validat ca fiind mai sensibil și mai ușor de administrat decât chestionarul de screening cu alegere multiplă PHQ-2.⁹ Acest aviz a extins în mod eficient domeniul de aplicare al lansării de anul precedent a ghidurilor bazate pe dovezi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei, care sugerează că femeile cu risc de CHD sunt supuse screening-ului pentru depresie.

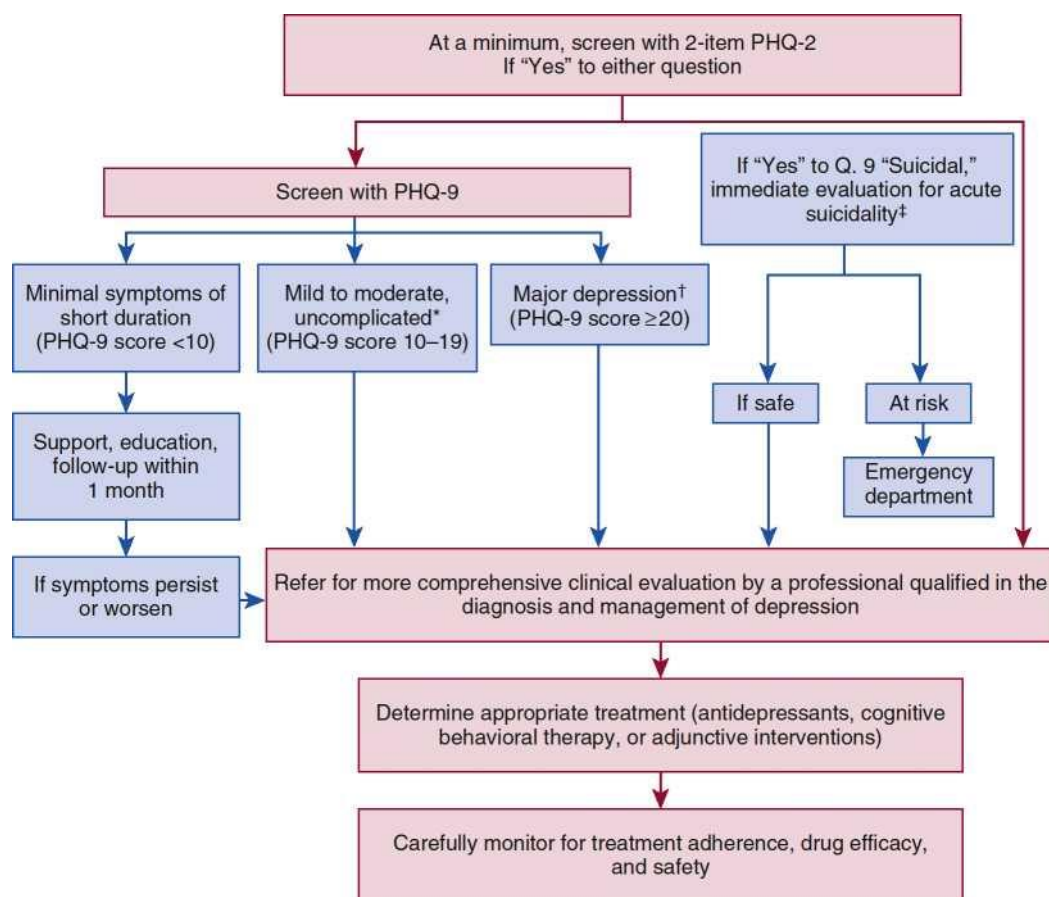


FIG. 26.1 American Heart Association's advisory for depression detection and treatment. *Meets diagnostic criteria for major depression, has a PHQ-9 score of 10-19, has had no more than 1 or 2 prior episodes of depression, and screens negative for bipolar disorder, suicidality, significant substance abuse, or other major psychiatric problems. †Meets the diagnostic criteria for major depression and 1) has a PHQ-9 score >20; or 2) has had 3 or more prior depressive episodes; or 3) screens positive for bipolar disorder, suicidality, significant substance abuse, or other major psychiatric problem. ‡If "Yes" to Q.9 "suicidal," immediately evaluate for acute suicidality. If safe, refer for more comprehensive clinical evaluation; if at risk for suicide, escort the patient to the emergency department. PHQ, Patient Health Questionnaire. (From Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circ* 118, 1768-1775, 2008.)

CASETA 26.1 Avizul Asociației Americane a Inimii pentru Detectarea și Tratamentul Depresiei: Chestionarul pentru sănătatea pacientului-9 (PHQ-9) Scale de screening pentru depresie

În ultimele 2 săptămâni, cât de des ați fost deranjat de oricare dintre următoarele probleme?

1. Puțin interes sau plăcere în a face lucruri.
2. Senzație de dezamăgire, depresie sau fără speranță.
3. Probleme de a adormi, de a rămâne adormit sau de a dormi prea mult.
4. Te simți obosit sau ai puțină energie.
5. Poftă de mâncare slabă sau supraalimentare.
6. Te simți prost cu tine însuși, simți că ești un eșec sau simți că te-ai dezamăgit pe tine sau familia ta.
7. Probleme de concentrare asupra lucrurilor precum citirea ziarilor sau privitul la televizor.
8. Se mișcă sau vorbește atât de încet încât alți oameni ar fi putut observa. Sau să fii atât de agitat sau neliniștit încât te-ai mișcat mult mai mult decât de obicei.
9. Gândindu-te că ar fi mai bine să mori sau că vrei să te rănești într-un fel.

Prin amabilitatea MacArthur Foundation Initiative on Depression and Primary Care. PRIME- MD Chestionar pentru sănătatea pacientului - 1999 Pfizer Inc. MacArthur Toolkit 2006 3CM, LLC. Folosit cu permisiunea. Disponibil la <http://www.depression-primarycare.org/>.

și trimiterea/tratarea atunci când este indicată a fost o clasă IIa (ponderea dovezilor/opinia este în favoarea

utilității/eficacității), nivelul B (dovezi limitate din un singur studiu randomizat sau alte

CASETA 26.2 PHQ-2 Versiune Da/Nu

În ultima lună, ați fost adesea deranjat de:

1. Te simți dezamăgit, deprimat sau fără speranță? (da/nu)
2. Puțin interes sau plăcere în a face lucruri? (da/nu)

De la Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Instrumente de identificare a cazurilor pentru depresie. Două întrebări sunt la fel de bune ca multe. *J Gen Intern Med*. 1997;12(7): 439-445.

studii randomizate) recomandare.¹⁰⁻¹¹ Avizul AHA din 2008 a menționat în mod specific că, la momentul emiterii sale, nu existau dovezi directe care să lege tratamentul depresiei cu rezultate cardiace îmbunătățite.⁸

AHA/Colegiul American de Cardiologie (ACC) a lansat ghiduri de prevenire secundară pentru pacienții cu CHD în 2011, care oferă o recomandare de clasa IIa, nivel B, ca pacienții cu infarct miocardic recent (IM) sau bypass coronarian (CABG) să fie examinați pentru depresie.¹² Aceste ghiduri au recunoscut că tratamentul depresiei nu s-a dovedit că îmbunătățește rezultatele CHD, dar au emis o recomandare de clasa IIb, nivel C pentru tratarea depresiei, cu logica că poate avea beneficii clinice, altele decât rezultatele îmbunătățite ale CHD.¹²

În 2014, AHA a emis o declarație științifică prin care recunoaște în mod oficial depresia ca factor de risc pentru afecțiunea post-SCA.

rezultate, inclusiv mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiacă și obiectivele compozite (mortalitatea cardiacă sau de toate cauzele și evenimentele cardiace nefatale).¹³ Această concluzie s-a bazat pe o revizuire sistematică care a identificat studii prospective care arată o asociere observațională puternică și consistentă între depresie și rezultatele CHD, lipsa altor explicații pentru această asociere și existența unui mecanism biologic plauzibil pentru a explica această asociere.¹³

Academia Americană a Medicilor de Familie

În 2009, Academia Americană a Medicilor de Familie (AAFP) a publicat linii directoare pentru detectarea și gestionarea depresiei post-IM.¹⁴ Acesta a emis patru linii directoare specifice bazate pe revizuirea dovezilor publicate. În primul rând, a recomandat utilizarea oricărei liste de verificare standardizate a simptomelor pentru a examina pacienții post-IM pentru depresie în timpul spitalizării index și la intervale regulate ulterior. În al doilea rând, a recomandat tratarea depresiei post-IM pentru a îmbunătăți simptomele. Aceste recomandări au fost emise la nivelul A, cu nota specifică că s-au bazat pe studii randomizate ale testelor care au arătat îmbunătățiri ale rezultatelor depresiei, dar nu ale rezultatelor cardiace, „deși dovezile nu exclud încă posibilitatea unui beneficiu mic”.¹⁴ A treia și a patra recomandare au sugerat inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (nivel A) și/sau psihoterapie (nivel B) pentru tratarea depresiei.

Societățile europene

Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică sunt emise de un grup de lucru al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți. În 2012, liniile directoare au declarat că depresia contribuie atât la CHD incidente, cât și la rezultate slabe ale CHD. Ghidurile au făcut recomandări de clasa IIa, nivelul B ca depresia să fie evaluată printr-un interviu clinic sau un chestionar standardizat și ca managementul clinic personalizat al depresiei să fie luat în considerare cu scopul de a îmbunătăți rezultatele CHD și de a îmbunătăți calitatea vieții.¹⁵

Sistemul de sănătate britanic,¹⁶ prin intermediul Institutului Național de Sănătate și Îngrijire Excelență (NICE), susține screening-ul depresiei la pacienții cu CHD și trimiterea pentru tratament dacă depresia este detectată.

Anxietate

Societățile europene

Orientările europene de prevenire din 2012 afirmă, de asemenea, că anxietatea contribuie atât la incidentele coronariene coronariene, cât și la rezultatele slabe ale bolii coronariene. Orientările au inclus anxietatea în clasa IIa, recomandări de nivel B, sugerând ca anxietatea să fie depistată prin interviu clinic sau chestionar standardizat și ar trebui să se acorde un management clinic adaptat, cu scopul de a îmbunătăți rezultatele CHD și de a îmbunătăți calitatea vieții.¹⁵

Stres

Societățile europene

Liniile directoare din 2012 afirmă, de asemenea, că stresul la locul de muncă și în viața de familie crește atât riscul de apariție a bolii coronariene incidente, cât și a rezultatelor slabe ale bolii coronariene. Orientările furnizează o recomandare de clasa IIa, nivel B pentru screening și pentru a oferi un management clinic personalizat pentru stres, cu scopul de a îmbunătăți rezultatele CHD și de a îmbunătăți calitatea vieții.¹⁵

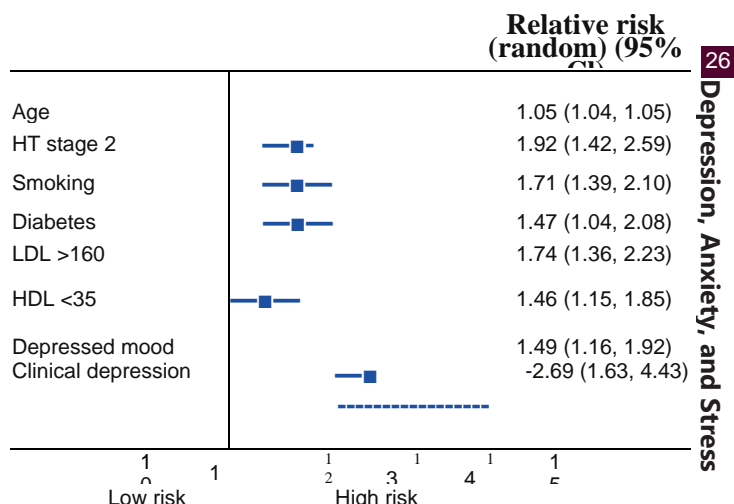


FIG. 26.2 Risk ratios of depressive symptoms and clinical depression (for death due to cardiac disease and myocardial infarction [MI]) and traditional cardiovascular risk factors (for death due to cardiac disease, MI, coronary artery insufficiency, and development of angina). CI, Confidence interval; HDL, high-density lipoprotein; HT, hypertension; LDL, low-density lipoprotein. (From Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al. *The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology*. J Am Coll Cardiol. 2005;45(5):637-651.)

Atât stresul, cât și anxietatea nu au fost în centrul liniilor directoare sau al declarațiilor de consens; cu toate acestea, interesul pentru acest subiect pare să fie în creștere.^{17, 18}

EPIDEMIOLOGIE

Depresie

Depresia este cauza principală a „anilor de viață trăiți cu dizabilități” la nivel mondial și compromite semnificativ calitatea vieții și speranța de viață atunci când coexistă cu o tulburare medicală cronică.¹⁹ Acest lucru este valabil mai ales pentru CHD, deoarece depresia a fost asociată cu un risc crescut de a dezvolta CHD și cu rezultate mai proaste în rândul pacienților cu CHD.¹⁹⁻²¹ Studii epidemiologice mari au demonstrat în mod convingător că depresia este un predictor pentru apariția și reapariția bolii coronariene. Simptomele depresive singure prezic, de asemenea, riscul de CHD, dar au fost observate efecte mai puternice pentru tulburarea depresivă majoră (MDD) în comparație cu starea de spirit depresivă, sugerând o relație doză-răspuns.^{8, 19}

Depresie și incidente de boală coronariană

În multe studii cu cohorte variate, simptomele depresive au fost asociate cu un risc crescut de a dezvolta CHD. Simptomele depresive conferă un risc relativ de CHD variind de la 0,98 la 3,5 în diferite studii și un risc global combinat variind de la 1,6 la 5,4 în comparație cu pacienții nedepresivi în recenziile sistematice.^{7,21} MDD este asociat cu un risc și mai mare de incident MI, cu un raport de șanse de aproximativ 4,5.²¹ Riscul asociat cu simptomele depresive sau cu depresia clinică este poate chiar mai mare decât cel asociat cu factorii de risc cardiovascular tradiționali, așa cum se vede în Fig. 26.2.^{22, 23}

Depresia în rândul pacienților cu boală coronariană

Depresia este una dintre bolile cronice mai frecvent întâlnite în rândul pacienților de medicină generală, cu o prevalență variind de la aproximativ 5% până la 15%.¹³⁴⁹ Depresia este și mai răspândită în rândul pacienților cu CHD (Fig.

MANAGEMENT 26.3).²⁴ Aproximativ 20% dintre pacienții cu CHD îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru MDD după criteriile Manualului de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale (DSM) și 30% până la 50% au simptome depresive semnificative raportate de pacient.^{14, 19, 20, 25} Prevalența crescută a depresiei se extinde dincolo de perioada imediat post-IM.¹⁴ Important este că atât depresia diagnosticată clinic, cât și simptomele depresive prezic un risc cardiac crescut. Aproximativ 7 milioane de americani care trăiesc cu CHD au, de asemenea, depresie semnificativă clinic și o jumătate de milion de astfel de cazuri noi se adaugă la această povară de sănătate publică anual.¹⁹

Prognosticul asociat cu depresia la pacienții cu boală coronariană

În comparație cu pacienții nedepresivi post-IM, pacienții depresivi post-IM au mai multe comorbidități medicale și complicații cardiace și rate mai mari de mortalitate.^{7, 8, 19, 21} Studiile observaționale arată că pacienții cu SCA cu simptome depresive prezintă un risc de două ori mai mare de recidivă a infarctului miocardic.^{8, 13, 19, 20} După cum se vede în Fig. 26.4, simptomele depresive la pacienții cu CHD sunt la egalitate cu factorii de prognostic convenționali ai CHD pentru prezicerea

AHA recunoaște în mod oficial depresia ca un factor de risc pentru rezultatele slabe în rândul pacienților cu SCA pe baza revizuirii sistematice a literaturii care arată că depresia este un factor de risc pentru mortalitatea de toate cauzele, mortalitatea cardiacă și obiectivele compozite (mortalitate cardiacă sau de toate cauzele și evenimente cardiace nefatale) după SCA.¹³ Alții au susținut, totuși, că depresia poate fi un marker de risc mai degrabă decât un factor de risc, deoarece nu există nicio dovadă că tratarea depresiei modifică prognosticul, făcând-o mai analogă cu lipoproteina cu densitate mare sau cu proteina C reactivă (CRP).²⁶

Impactul depresiei asupra calității vieții legate de sănătate

Depresia este mai puternic asociată cu calitatea vieții și starea de sănătate legată de sănătate decât o singură afecțiune de sănătate, cum ar fi angina, artrita, astmul sau diabetul.²⁷ Depresia prezice în mod clar o calitate a vieții sărăcită legată de sănătate, independent de predictorii tradiționali ai calității vieții, în special printre pacienții cu CHD stabilă și cei cu SCA recent. În mai multe studii cu predictorii multipli ai calității vieții la pacienții cu CHD, depresia a fost cea mai importantă chiar și atunci când au fost evaluați alți predictorii, cum ar fi variabilele demografice și

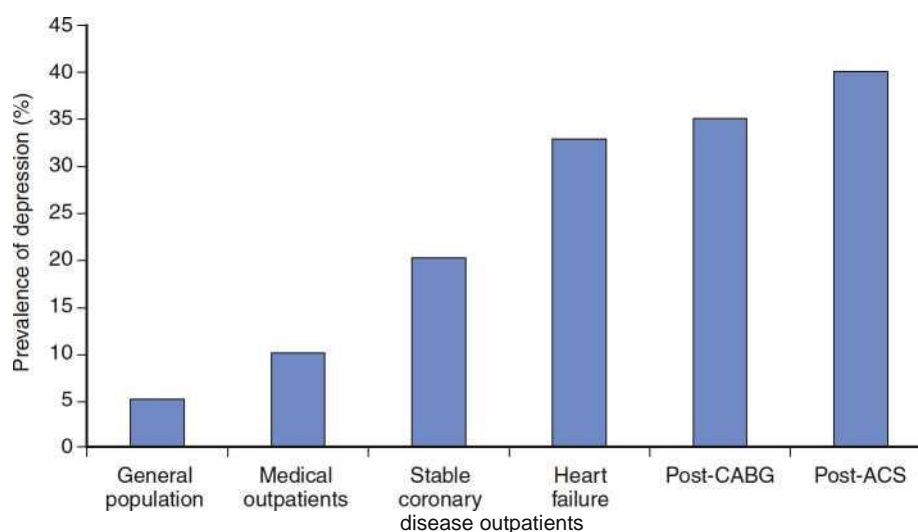


FIG. 26.3 The prevalence of depression across the patient spectrum. ACS, Acute coronary syndrome; CABG, coronary artery bypass graft. (Data from Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. JAMA. 2006;295(24):2874-2881.)

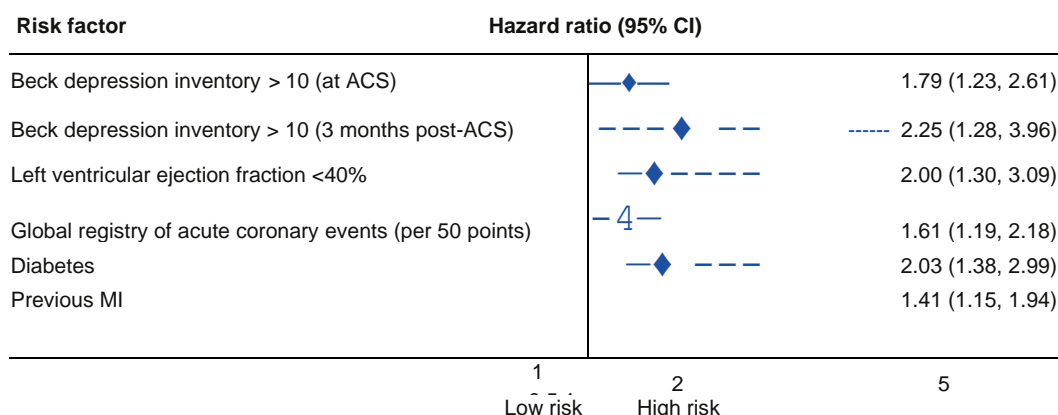


FIG. 26.4 Hazard ratios of depressive symptoms and traditional cardiovascular risk factors. ACS, Acute coronary syndrome; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction. (From Davidson KW. Depression and coronary heart disease. ISRN Cardiol. 2012;2012:743813.)

morții și a recurenței CHD.¹⁹

sociale, severitatea bolii, fracția de ejeție și ischemia.^{19, 20}

IV

Pacienții recent cu SCA cu antecedente de depresie au o rată de angină de două ori mai mare, dublul limitărilor fizice și aproape triplează riscul de scădere a calității vieții legate de sănătate.¹⁹ Au existat solicitări de îmbunătățire a calității

vieții la pacienții post-SCA, mai degrabă decât de a continua să se concentreze pe prelungirea vieții de calitate scăzută. Unii sugerează că tratarea depresiei ar putea răspunde la acest apel.

Costuri asociate cu depresia

Depresia a fost mult timp asociată cu costuri ridicate de utilizare a medicamentelor, multe zile pierdute de productivitate și performanță redusă la muncă. Pacienții care au o afecțiune cronică, cum ar fi CHD, cu depresie, au mult mai multe vizite ambulatorie, vizite la urgențe, zile în pat din cauza bolii și dizabilități funcționale. Costurile anuale de asistență medicală au fost cu aproape 41% mai mari, iar costurile de asistență medicală pe 5 ani au fost cu aproape 53% mai mari la pacienții depresivi post-IM, comparativ cu pacienții nedepresivi post-IM.¹⁹⁻²⁰

Anxietate

Tulburările de anxietate sunt foarte răspândite, aproape 20% dintre americani suferă de orice tulburare de anxietate - o rată care se oglindește probabil la pacienții cu CHD.²⁸ Unele studii prospective au arătat un risc crescut de evenimente cardiovasculare în rândul pacienților cu simptome de anxietate și sugerează că riscul crescut există chiar și cu fobii simple și niveluri de anxietate nonclinice cu o relație de răspuns gradat.²⁸

Stres

Literatura de specialitate care raportează stresul și CHD este echivocă, probabil din cauza diferitelor definiții și conceptualizări ale ceea ce constituie „stresul”, precum și care au fost examinate rezultatele CHD.²⁹ Cu toate acestea, studii

recente au indicat că stresul este asociat cu incidentele coronariene coronariene. Factorii de stres individual auto-raportați sunt asociați cu incidentele coronariene coronariene cu rate de risc mai mari de 1,6.²⁹ O meta-analiză a șase studii de cohortă observaționale prospective a arătat că stresul auto-raportat al pacientului a fost asociat cu incidența coronariană la 6 luni, cu un risc relativ agregat de 1,27 (interval de încredere [IC] 95% 1,12-1,45).³⁰

, factorii de stres specifici, cum ar fi izolarea socială, stresul la locul de muncă și problemele conjugale, au fost, de asemenea, asociați individual cu incidente coronariene coronariene cu cote de risc de aproximativ 1,5. Meta-analizele au arătat că stresul la locul de muncă și singurătatea/izolarea cresc, de asemenea, riscul de apariție a bolii coronariene incidente.³¹ Nu numai că stresul este perceput un factor de risc pentru CHD, dar și percepția că stresul afectează sănătatea cuiva este, de asemenea, un factor de risc.³²

Stresul poate fi, de asemenea, asociat cu un prognostic prost la pacienții cu CHD stabilite, deși dovezile sunt limitate.³¹ Tensiunile financiare și profesionale sunt exemple de factori de stres care sunt legați de evenimente recurente legate de CHD.^{33,34}

MECANISME BIOLOGICE

Depresie

Au fost propuse multe mecanisme biologice pentru a explica asocierea dintre depresie și CHD incidentă și recurentă (Fig. 26.5 și Fig. 26.6). Dereglările mai multor sisteme fiziologice în depresie sunt implicate în legătura depresie-CHD, inclusiv

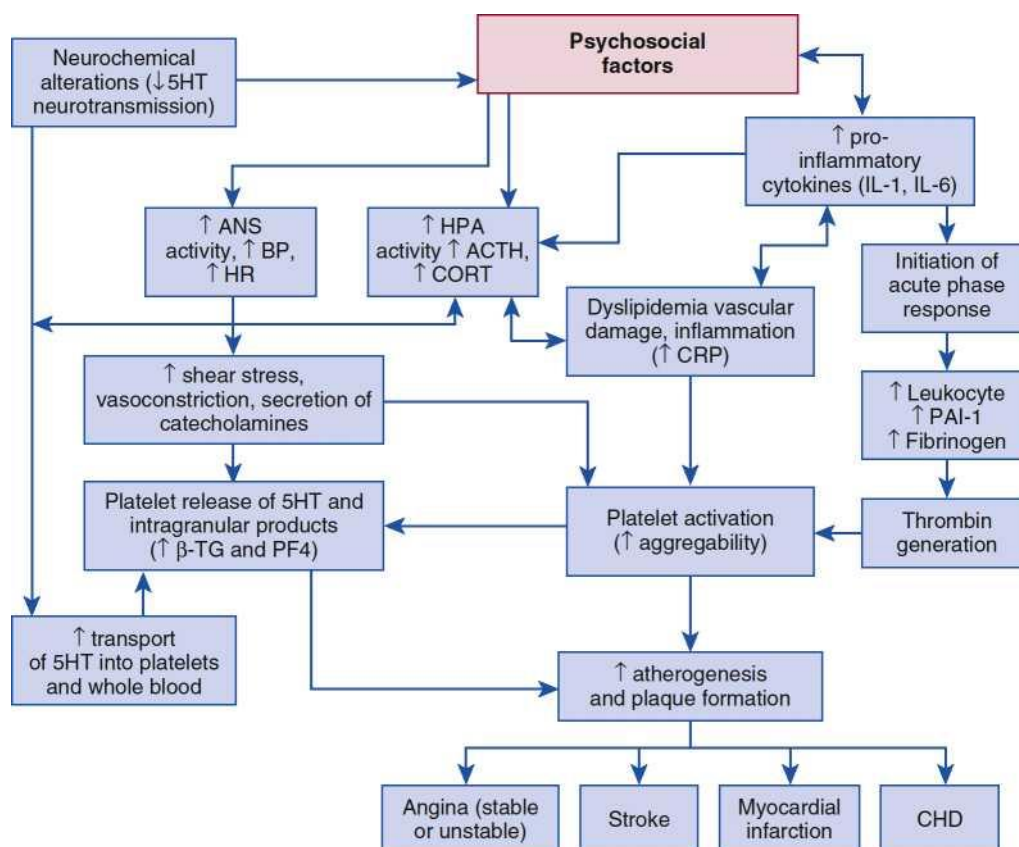


FIG. 26.5 Proposed physiologic mechanisms and pathways linking psychosocial factors and atherogenesis and related outcomes. 5HT, Serotonin; ACTH, adrenocorticotropic; ANS, autonomic nervous system; BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; CORT, cortisol; CRP, C-reactive protein; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; HR, heart rate; IL, interleukin; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; PF4, platelet factor 4; TG, thromboglobulin; WBC, white blood cell. (From Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*. 2005;26:469-500.)

reactivitatea trombocitelor,

inflamație, dezechilibru autonom, perturbarea arhitecturii somnului, perturbarea ritmului circadian, dezechilibru hormonal anabolic/catabolic și altele. Cu toate acestea, dovezile rămân echivoce în ceea ce privește dereglările biologice specifice responsabile pentru legătura dintre depresie și CHD. Deși multe mecanisme promițătoare sunt revizuite pe scurt în continuare, există puține dovezi umane directe că oricare dintre acestea este implicat cauzal în patogeneza CHD în depresie. O revizuire recentă a studiilor pe animale³⁵ sugerează că majoritatea acestor mecanisme sunt plauzibile, dar sunt necesare experimente și studii umane pentru a implica în mod concludent un mecanism biologic în asocierea depresie-recurență SCA.¹⁹

Reactivitatea trombocitelor

Mai multe studii controlate cu caz au demonstrat - hiperreactivitatea plăcilor la pacienții cu CHD, iar pacienții cu CHD cu MDD au prezentat niveluri mai ridicate de factor 4 trombocitar și **p**-tromboglobulină (**p**-TG) - markeri ai agregării plachetare - și molecule de aderență plachetare/celule endoteliale-1 în comparație cu pacienții cu CHD fără MDD.^{8, 19}

Inflamație

Niveluri crescute de biomarkeri inflamatori, inclusiv molecula 1 de adeziune intercelulară solubilă CRP (sICAM1), molecula de adeziune a celulelor vasculare solubile-1 și factorul de necroză tumorală -**a**, sunt asociate cu un risc crescut de evenimente

cardiovasculare la pacienții cu CHD cunoscută. Mai multe studii transversale au legat depresia de inflamația cronică - măsurată prin nivelurile CRP sau sICAM1 - atât la participanții altfel sănătoși, cât și la pacienții post-SCA la scurt timp după evenimentul index.^{8, 19} Citokinele proinflamatorii pot contribui la ateroscleroza coronariană.⁷

Dereglarea autonomă

Dereglarea autonomă se caracterizează prin activarea crescută a sistemului nervos simpatic (SNS), care de obicei acționează în concordanță cu o activare redusă a sistemului nervos parasimpatic (SNP). Activitatea în exces a SNS produce multe efecte care contribuie la CHD: hipertensiune arterială, creșterea cererii miocardice de oxigen, activarea trombocitelor, creșterea apoptozei miocitelor și aritmii. Atât activitatea crescută a SNS, cât și activitatea redusă a PNS au fost implicate în depresie și recidiva CHD. Mai mult, s-a demonstrat că pacienții cu CHD cu simptome depresive au o activitate SNS mai mare, măsurată prin niveluri mai mari de excreție a norepi-nefrinei, comparativ cu pacienții cu CHD fără simptome depresive.¹⁹

Perturbarea arhitecturii somnului

Depresia și perturbarea arhitecturii somnului sunt strâns legate, deși polisomnograful specific dereglat.

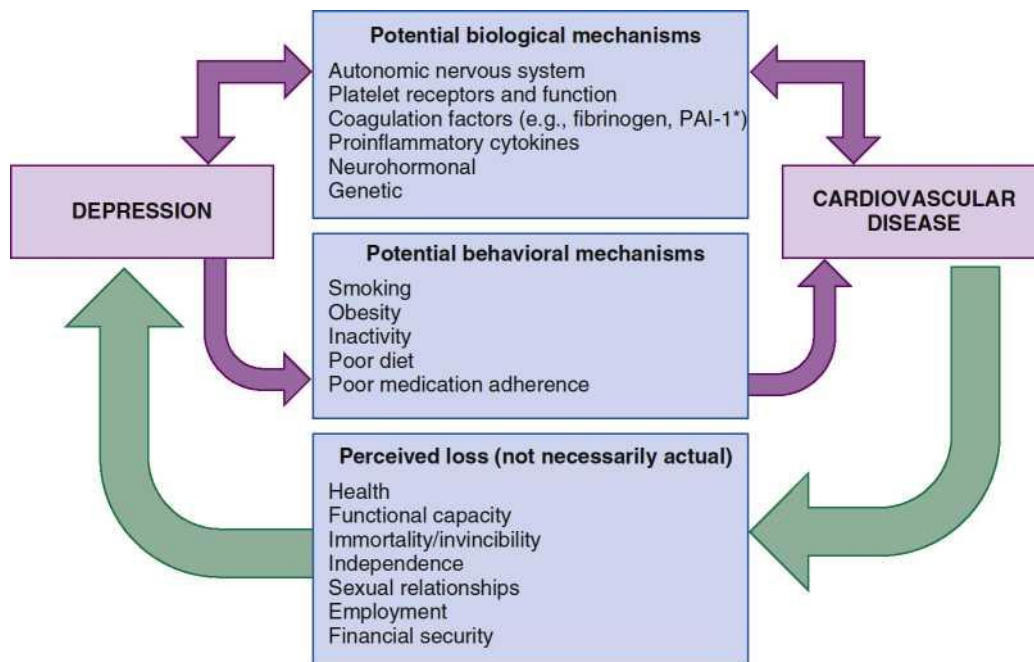


FIG. 26.6 Potential factors that could explain the relationship between cardiovascular disease and depression. Plasminogen activator inhibitor 1. (From Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. Eur Heart J. 2014;35(21):1365-1372.)

parametrii sunt neclari. Studiile au arătat că latența redusă a mișcării oculare rapide (REM) - timpul de la debutul somnului până la prima apariție a REM - este dereglarea somnului cel mai frecvent raportată care distinge pacienții cu MDD de persoanele fără MDD. Somnul REM este caracterizat de creșteri pronunțate ale SNS, care pot fi de o magnitudine suficientă pentru a stimula procesele trombotice, pentru a crește stresul hemodinamic pe pereții vaselor, care conduce la ruperea plăcii și pentru a modifica proprietățile electrofiziologice cardiace. Aceste creșteri autonome pot fi responsabile pentru evenimentele cardiace observate în timpul somnului REM la oameni. Foarte important, această dominanță cardiacă simpatică indusă de REM este îmbunătățită la persoanele cu un IM recent. În plus, timpul total de somn este redus în mod constant la pacienții depresivi și la cei predispuși la episoade depresive. Deși există o lipsă de studii epidemiologice prospective cu privire la dimensiunile arhitecturii somnului și a recurenței CHD, există dovezi epidemiologice că durata scurtă a somnului este predictivă - pentru SCA.¹⁹

Perturbarea ritmului circadian

Ritmurile circadiene endogene reglează variațiile zilnice ale majorității variabilelor hormonale, fiziologice și psihologice - implicate în depresie și SCA. Sistemele cu cele mai proeminente variații sunt termoreglarea și secreția de melatonină. Există dovezi că majoritatea evenimentelor cardiovasculare, inclusiv MI, prezintă o ritmicitate circadiană marcată, cu o incidență maximă între 6:00 AM și 2:00 PM. Cu toate acestea, la pacienții cu depresie, care au adesea o dereglare circadiană, majoritatea MI apar între 22:00 și 6:00. Astfel, întreruperea ritmului circadian la pacienții cu depresie poate ajuta la elucidarea unora dintre căile prin care acești pacienți prezintă un risc crescut de evenimente cardiovasculare recurente.¹⁹

Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenal

Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA), axa majoră a stresului prin care cortizolul este eliberat de glanda suprarenală atunci când este stimulată de adrenocorticotropină (ACTH), a fost studiată extensiv la pacienții depresivi. Pacienții depresivi prezintă niveluri plasmatiche circulante crescute de ACTH și cortizol, concentrație crescută de cortizol urinar și ritm circadian alterat al cortizolului. Studiile prospective în rândul pacienților cu infarct miocardic acut au arătat că niveluri foarte ridicate de cortizol (> 2000 nmol/L) prezic mortalitatea.¹⁹

Anxietate

Neurobiologia care stă la baza anxietății nu a fost examinată sau elucidată la fel de amplu ca cea a depresiei, dar au fost identificate unele modificări biologice, cum ar fi markerii reactivității plachetare, inflamația, dereglarea autonomă și hiperactivitatea sistemului HPA.

Reactivitatea trombocitelor

Pacienții cu tulburare de panică, ca și pacienții cu depresie, au fost observați că au concentrații plasmatiche crescute ale factorului plachetar 4 și p-TG.²⁸

Inflamație

Markerii inflamatori, inclusiv CRP și fibrinogenul, sunt crescuți în rândul pacienților cu anxietate, cu o relație doză-răspuns, astfel încât nivelurile crescute de markerii inflamatori sunt asociate cu niveluri mai ridicate de anxietate.²⁸

Dereglarea autonomă

Anxietatea crescută a fost asociată cu un risc crescut de

hipertensiune în studiile prospective de cohortă, ceea ce sugerează hiperactivitatea SNS. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica această asociere.²⁸

Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenal

Similar pacienților cu depresie, pacienții cu tulburare de stres posttraumatic (PTSD), o tulburare de anxietate specifică, prezintă hiperactivitate a sistemului HPA. Concentrațiile factorului de eliberare a corticotropinei sunt crescute în lichidul cefalorahidian al pacienților cu anxietate și/sau PTSD.²⁸ Pacienții cu tulburare de panică nu par să aibă modificări consistente ale sistemului HPA și nu există date suficiente despre funcția axei HPA la pacienții cu alte tulburări de anxietate specifice.²⁸

Stres

Similar cu depresia și anxietatea, mecanismul care leagă stresul cu rezultatele CHD este probabil multifactorial și include reactivitatea trombocitelor, inflamația, dereglarea autonomă și creșterea activității axei HPA.^{30, 31} Deoarece un răspuns acut la stres este hipertensiunea tranzitorie, s-a emis ipoteza că un răspuns la stresul cronic este hipertensiunea persistentă.³¹

În plus, evenimentele cardiace acute pot fi declanșate de stresul emoțional acut. O meta-analiză a arătat că SCA care este precedată de furie, stres sau stare depresivă în ultimele 24 de ore are un risc relativ cumulat de aproape 2,5.³¹ Riscul poate crește și mai mult cu stres emoțional de mare intensitate sau cum ar fi moartea unei persoane semnificative sau un diagnostic de cancer.³¹ În mod similar, cardiomiopatia Takotsubo (sau de stres), o disfuncție tranzitorie a ventriculului stâng, s-a dovedit a fi asociată atât cu diagnostice psihiatrice acute, cât și anterioare sau cronice.³⁶ Până la 42,3% dintre pacienții cu Takotsubo au avut o boală psihiatrică, iar aproximativ jumătate dintre acestea au fost tulburări afective.³⁶

MECANISME COMPORTAMENTALE

Depresie

Depresia este asociată cu factori de risc cardiac, cum ar fi fumatul, obezitatea și stilul de viață sedentar.⁷ Depresia poate influența, de asemenea, rezultatele post-SCA prin efectele sale asupra comportamentului pacientului în ceea ce privește aderarea la medicamentele prescrise și recomandările de prevenție primară sau secundară.^{8,19} În plus, pot exista disparități în modul în care sistemul de sănătate se comportă față de pacienții depresivi, iar aceste diferențe (de exemplu, tratamentul pe care îl primesc) pot duce la rezultate mai proaste. Deși acum este larg acceptat că depresia post-SCA este asociată cu un prognostic medical prost, rămâne o lacună în cunoștințele noastre despre mecanismele comportamentale care stau la baza acestei asocieri. A se vedea Fig. 26.6 pentru o schemă a interacțiunii dintre mecanismele comportamentale și biologice care stau la baza asocierii dintre depresie și boala cardiovasculară.

Aderență

Aderența slabă la comportamentele recomandate pentru gestionarea bolilor medicale este bine stabilită ca un factor important în determinarea rezultatelor pentru o serie de boli. De exemplu, aderența la tratament a reprezentat 26% din

MANAGEMENT diferența de rezultate între aderenții înalți în comparație cu aderenții scăzuți într-o meta-analiză.¹⁹ Neaderarea la medicamentele cardiovasculare, cum ar fi aspirina, statine și p-blocante după SCA este în mod clar legată de rezultate medicale slabe, inclusiv rezultate cardiace, mortalitate și obiective compozite cu hazard ratios (HR) între 3 și 3,8.¹⁹

Cercetările anterioare arată că depresia este asociată cu o aderență slabă în rândul pacienților cu o serie de boli medicale cronice, inclusiv SCA.⁸ Pacienții cu simptome depresive persistente după SCA au mai puține șanse să adere la comportamentele secundare de prevenire a bolii coronariene, cum ar fi exercițiile regulate și renunțarea la fumat.¹⁹ Deși există o serie de mecanisme comportamentale potențiale care leagă depresia și rezultatele post-ACS, aderența slabă la medicamente reprezintă în mod specific mecanismul cel mai promițător și cel mai bine susținut care explică această asocieră. Într-o populație de pacienți ambulatoriu de pacienți cu CHD, aproape 15% dintre cei cu MDD au raportat că nu și-au luat medicamentele conform prescripției, comparativ cu 5% dintre cei fără depresie.¹⁹ Într-o populație post-SCA, 42% dintre pacienții cu depresie persistentă au luat aspirina prescrisă mai puțin de 75% din timp, în timp ce doar aproximativ 11% dintre pacienții nedepresivi au demonstrat acest nivel de neaderență.¹⁹

Stigmatul

În cele din urmă, ca urmare a caracteristicilor cognitive, afective și sociale ale bolilor mintale, pacienții cu depresie pot fi stigmatizați de boala lor, ceea ce poate duce la rate mai scăzute de tratament pentru bolile cardiace sau la o comunicare mai slabă despre comportamentele de prevenire secundară.¹⁹ De exemplu, indivizii cu tulburări mintale comorbide sunt mai puțin susceptibili de a suferi proceduri de revascularizare coronariană decât cei fără tulburări mintale. În plus, pacienții cu depresie tind

Anxietate

Se știe mult mai puțin despre asocierea anxietății cu aderența la medicamente sau cu aderarea la comportamentele secundare de prevenire a bolii coronariene. Unele studii indică faptul că -pacienții anxioși, în general, sunt mai aderenți, mai ales atunci când anxietatea lor ia forma unei tulburări de anxietate generalizată. Cu toate acestea, alți pacienți anxioși cu simptome fobice sau de panică pot fi mai puțin probabil să adere. Dar, există relativ puține dovezi empirice care să susțină cu tărie oricare dintre aceste constatări și conjecturi de mici studii.

Stres

Stresul poate fi, de asemenea, legat de rezultate slabe ale CHD prin mecanisme comportamentale. De exemplu, comportamentele de sănătate precare care se dezvoltă ca răspuns la stres pot duce la obezitate, hiperglicemie și dislipidemie - toate acestea fiind factori de risc cardio-vascular cunoscuți.²⁹⁻³¹ Studiile au atribuit o parte din efectul stresului asupra CHD riscului crescut de sindrom metabolic în rândul pacienților cu niveluri ridicate de stres perceput.³¹

OPȚIUNI DE TRATAMENT

Depresie

Tratamentul pentru depresie poate include psihoterapie, -activitate fizică sau medicamente antidepressive (Fig. 26.7).

Psihoterapie

Trei tipuri de psihoterapie s-au dovedit a fi eficiente în ameliorarea depresiei.³⁷ Psihoterapia poate fi la fel de eficientă ca și medicația în tratarea depresiei și poate fi preferată la

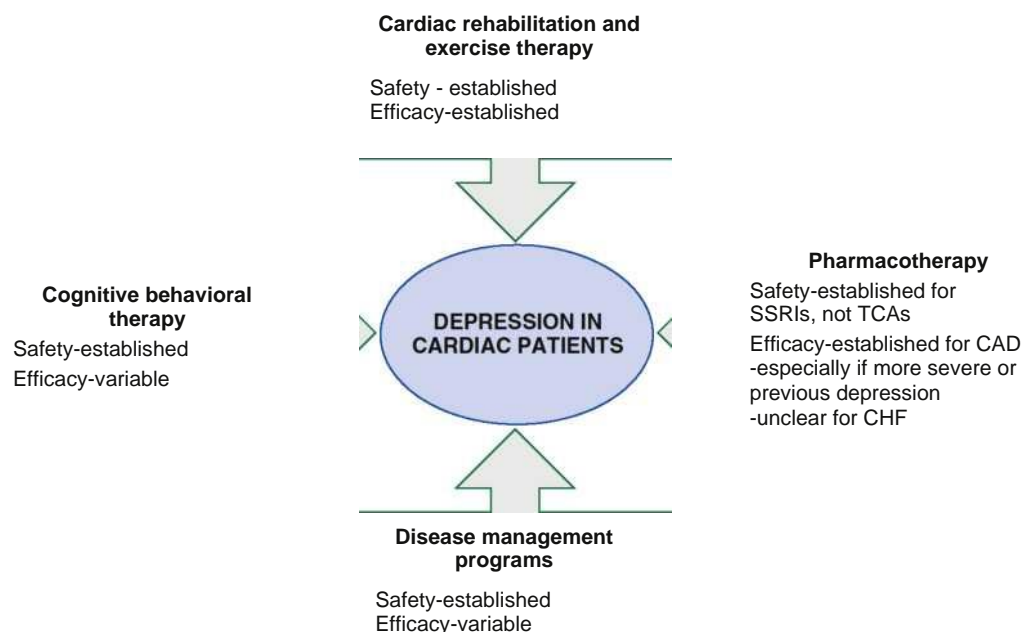


FIG. 26.7 The effects of interventional therapies on depression in cardiac patients. CAD, Coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant. (From Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. Eur Heart J. 2014;35(21):1365-1372.)

să aibă un efect plat și să fie mai puțin implicați; prin urmare, ei pot fi cei mai sensibili la o astfel de părtinire a medicului.

pacienții care nu pot tolera sau nu doresc să ia antidepressive.⁸⁻¹⁴ Mulți pacienți cu depresie pot răspunde mai bine la o

combinație de antidepresive și

psihoterapie, în special terapia cognitiv-comportamentală (CBT), decât la oricare tratament în monoterapie.

Cel mai frecvent utilizat tip de psihoterapie este CBT, care modifică gândurile și comportamentele pentru a reduce simptomele depresive. Al doilea tip de psihoterapie este terapia interpersonală, care se concentrează pe situații interpersonale precum conflictele sau tranzițiile de rol.³⁸ Aceste două terapii s-au dovedit a avea doar îmbunătățiri modeste ale depresiei în studiile clinice randomizate recente ale pacienților cu CHD, deși un studiu recent pe pacienți cu CABG a arătat efecte bune ale tratamentului pentru CBT.³⁹ Un alt studiu asupra pacienților cu CHD a arătat că 12 până la 16 ședințe de TCC pe o perioadă de 12 săptămâni au ajutat la obținerea remisiiei depresiei.^{39,3}

În cele din urmă, terapia de rezolvare a problemelor îi învață pe pacienți să-și îmbunătățească abilitățile de a rezolva problemele de zi cu zi,⁴⁰⁻⁴¹ și, atunci când este utilizat într-un proiect de preferință a pacientului (în care pacienții sunt educați cu privire la beneficiile și limitările fiecărei terapii și apoi aleg singuri dacă preferă terapia de rezolvare a problemelor și/sau farmacoterapie), îmbunătățește depresia la pacienții cu CHD.⁴² Este important, aceste psihoterapii pot fi oferite acum prin telefon, ceea ce este atât rentabil, cât și elimină barierele în calea tratamentelor pentru pacienții cu probleme de mobilitate sau de transport.⁴³

Activitatea fizică

Pentru pacienții cu simptome depresive ușoare, exercițiile fizice pot remedia simptomele depresive.¹⁶ Exercițiile fizice pot îmbunătăți atât simptomele depresive, cât și starea cardiovasculară.⁸ Regimul de exerciții specific prescris ar trebui să fie adaptat la starea cardiacă și capacitatea de efort a fiecărui pacient în parte.⁸

Medicamente antidepressive

Depresia poate fi tratată cu o varietate de medicamente antidepressive, inclusiv ISRS, antidepressive triciclice (TCA) și inhibitori de monoaminooxidază (IMAO). Pacienții inițiați cu antidepressive trebuie monitorizați îndeaproape în primele 2 luni de tratament și, ulterior, în mod regulat, pentru a asigura aderența, a detecta efectele adverse și a monitoriza riscul de sinucidere.⁸

Selectarea personalizată a medicamentelor este critică în rândul pacienților cu CHD, deoarece antidepressivele au fost asociate (dar nu au fost testate în studiile comparative active) atât cu riscul cardiac crescut, cât și cu scăderea.⁸ Cardiologii ar trebui să gestioneze farmacoterapia luând în considerare cu atenție bolile cardiovasculare și profilul de risc al fiecărui pacient. Anumite antidepressive pot fi asociate cu risc crescut de aritmii, hipotensiune ortostatică sau criză hipertensivă, mai ales atunci când sunt combinate cu anumite medicamente cardiovasculare. Consultați [tabelele 26.1, 26.2 și 26.3](#) pentru informații detaliate despre clasele de medicamente antidepressive și efectele secundare cardiovasculare ale medicamentelor individuale, potențialele interacțiuni cu medicamentele cardiace și, respectiv, interacțiunile farmacocinetice.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Tratamentul cu ISRS versus niciun antidepressiv reduce decesul și IM recurent în rândul pacienților cu CHD care sunt depresivi conform unei analize post-hoc nerandomizate.⁸ Sertralina și citalopramul sunt medicamente antidepressive de primă linie pentru pacienții cu CHD, deoarece studiile clinice randomizate au arătat că sunt eficiente pentru tratamentul depresiei și sigure pentru pacienții cu CHD, fără a crește riscul de evenimente adverse cardiovasculare.^{7, 8, 14, 44}

Antidepressive triciclice

ATC sunt contraindicate pentru mulți pacienți cu CHD din cauza efectelor auto-diotoxice și a riscului mai mare de efecte adverse cardiovasculare în comparație cu ISRS.⁷ De exemplu, ele sunt probabil proaritmice la pacienții post-IM datorită proprietăților de blocare a canalelor de sodiu.⁷

Inhibitori de monoaminooxidază

IMAO sunt, de asemenea, contraindicați pentru mulți pacienți cu CHD din cauza efectelor cardiotoxice, cum ar fi hipotensiunea ortostatică sau criza hipertensivă. Având în vedere dovezile pentru dereglarea tensiunii arteriale, IMAO nu au fost testate în studii de terapie pentru pacienții cu CHD.

Agenți de stabilizare a dispoziției

Stabilizatorul de dispoziție cu litiu trebuie gestionat cu atenție la pacienții cu CAD. Litiul poate fi asociat cu aritmii, iar nivelurile plasmatiche ale acestuia pot fi crescute de medicamentele cardiovasculare obișnuite, cum ar fi tiazidele, diureticele de ansă și care economisesc potasiu, precum și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (vezi [Tabelul 26.1](#)).

Terapia electroconvulsivă

Depresia care este refractivă la medicamentele antidepressive poate fi tratată cu terapie electroconvulsivă (ECT), care are ca scop incitarea convulsiilor tonico-clonice generalizate secundare în timp ce pacientul este anesteziat. APA a identificat boala cardiovasculară severă sau instabilă ca fiind asociată cu un risc crescut legat de ECT.⁴⁵ Există, de asemenea, un risc asociat cu administrarea anesteziei. Mai mult, în timpul fazei tonice, pacienții prezintă o descărcare parasimpatică, inclusiv bloc cardiac, bradicardie și asistolie, care poate incita aritmii; în timpul fazei clonice, pacienții se confruntă cu o creștere a catecolaminei care poate incita tahicardie și hipertensiune arterială. ECT poate determina o reducere a fracției de ejeție a ventriculului stâng din cauza anomaliilor globale sau regionale ale mișcării peretelui care tind să fie tranzitorii.⁴⁶ Pacienții cu boală cardiacă au rate mai mari de complicații cardiace din TEC, deși majoritatea complicațiilor sunt tranzitorii și nu împiedică finalizarea ECT.⁴⁷

Anxietate

Medicamente anxiolitice

Tratamentul de primă linie pentru tulburările de anxietate - în special, tulburarea de panică, tulburarea obsesiv-compulsivă și tulburarea de anxietate generalizată - este un ISRS. Benzodiazepinele au fost de primă linie în urmă cu 2 decenii, dar acum sunt considerate mai adecvate pentru utilizare temporară pentru a trece pacienții prin primele 6 până la 8 săptămâni de terapie cu ISRS, deoarece efectele anxiolitice ale ISRS sunt întârziate. Acest lucru evită utilizarea pe termen lung a benzodiazepinelor și riscul însoțitor de suprasedare și dependență fiziologică sau psihologică.⁴⁴

Psihoterapie

Puține studii s-au concentrat asupra tratamentului anxietății și stresului în contextul CHD, limitând astfel dovezile disponibile din care să se tragă concluzii cu privire la eficacitatea - tratamentelor psihologice pentru anxietate și stres în CHD.⁴⁸ Într-adevăr, în majoritatea cazurilor, afecțiunile psihologice, altele decât depresia, cum ar fi anxietatea și stresul, au fost tratate ca rezultate secundare, iar dimensiunea îmbunătățirii acestor afecțiuni nu a fost raportată în mod obișnuit.

TABELUL 26.1 Efectele secundare cardiovasculare ale medicamentelor antidepresive și

anxiolitice specifice			
CLASĂ	EFECTE ADVERSE CARDIOVASCULARE	MECANISM PROBABIL DE EFECT SECUNDAR	ALTE EFECTE ȘI BENEFICII
Antidepresivele triciclice și ciclice înrudite	Hipotensiunea ortostatică	Postsinaptic o blocare 1 -receptor	
Nortriptilina (Pamelor)			Cea mai scăzută incidență a hipotensiunii ortostatice cu nortriptilina
Imipramină (Tofranil)			
Amitriptilina (Elavil)			
Desipramină (Norpramin)	tahicardie	Secundar hipotensiunii arteriale	
Clomipramină (Anafranil)			
Doxepin (Sinequan)	Scăderea variabilității ritmului cardiac	Blocarea receptorilor colinergici postsinaptic	Retenție urinară, gură uscată, constipație, confuzie, exacerbare a glaucomului cu unghi îngust
Trimipramină (Surmontil)			
Protriptilina (Vivactil)	Încetinirea conducerii intraventriculare	Efecte asemănătoare chinidinei	A se evita la pacienții cu bloc bifascicular, bloc de ramură stângă, QTc > 44 msec sau QRS > 11 ms
Inhibitori de monoaminoxidază	Hipotensiunea ortostatică	Inhibarea metabolismului serotoninei și catecolaminelor	Fatal în supradozaj
Fenelzină (Nardil)	Criza hipertensivă		Necesită aderarea la o dietă fără tiramină și evitarea altor antidepresive și simpatomimetice
Tranilcipromină (Parnate)			
Isocarboxazid (Marplan)			
ISRS		Blocarea receptorilor serotoninei postsinaptic	Fatal în supradozaj
			Reacții adverse tipice: greață, insomnie, disfuncție sexuală, nervozitate
Fluoxetină (Prozac)	Bradycardie sinusala	Necunoscut	Necesită 8 săptămâni pentru spălare completă Inhibitor al enzimelor CYP IID6 și CYP IIIA4 De asemenea, aprobat de FDA pentru tratamentul TOC la adulți și copii, bulimie, depresie pediatrică
Paroxetină (Paxil)	Scăderi nesemnificative clinic ale frecvenței cardiace	Necunoscut	Inhibitor al enzimei CYP IID6 De asemenea, FDA este indicat pentru tratamentul fobiei sociale, tulburării de panică, TOC, GAD
Sertralina (Zoloft)	Niciunul cunoscut		În doze mari, inhibitor al enzimei CYP IID6 De asemenea, FDA este indicat pentru tratamentul tulburării de panică, TOC la adulți și copii, PTSD
Fluvoxamină (Luvox)	Niciunul cunoscut		Inhibitor puternic al mai multor enzime CYP De asemenea, aprobat de FDA pentru tratamentul TOC la adulți și copii
Citalopram (Celexa)	Niciunul cunoscut		
Escitalopram (Lexapro)	Niciunul cunoscut		ISRS cu cea mai selectivă legare la transportorul serotoninei
Venlafaxină (Effexor)	Aritmie sau bloc cardiac în supradozaj HRV scăzut Creșterea tensiunii arteriale diastolice în doze	Necunoscut Inhibarea presinaptică a receptării norepinefrinei	Nu există o inhibare semnificativă a enzimelor CYP De asemenea, FDA a indicat pentru tratamentul GAD Profilul de efecte secundare similar cu cel al ISRS

Presynaptic un antagonist cu 2 receptori			
mirtazapină (Remeron)	Niciunul cunoscut	Histamina postsinaptică + blocarea receptorilor	Foarte sedativ în doze mici Creștere în greutate Efecte secundare sexuale minime Nu există o inhibare semnificativă a enzimelor CYP
Inhibitor al recaptării dopaminei și norepinefrinei			
Bupropion (Wellbutrin, Zyban)	Creșteri semnificative ale tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială preexistentă (rar)	Inhibarea presinaptică a recaptării norepinefrinei	Nu există o inhibare semnificativă a enzimelor CYP Efecte secundare sexuale minime Nu sa dovedit eficient în tratamentul tulburărilor de anxietate FDA indicat pentru tratamentul dependenței de nicotină
Agenți serotoninergici atipici			
Trazodonă (Desyrel)	Hipotensiunea ortostatică Aritmii cardiace rare	Blocarea receptorilor postsinaptic a 1 Necunoscut	Sedare, confuzie, amețeli Cazuri rare de priapism
Nefazodonă (Serzone)	Bradycardie sinusala	Necunoscut	Profil de efecte secundare similar cu cel al trazodonei (cu excepția fără priapism) Efecte secundare sexuale minime Inhibitor puternic al mai multor enzime CYP Insuficiență hepatică rară
Psihostimulante			
Dextroamfetamina (Dexedrine)	Rareori crește tensiunea arterială sau tahicardia în doze terapeutice	Eliberarea de dopamină și catecolamine	A se evita la pacientii cu hipertiroidism, hipertensiune arteriala severa, angina pectorala severa, tahiaritmii
Metilfenidat (Ritalin)			
Benzodiazepine		Alterarea alosterică a GABA A receptori	Ameliorarea rapidă a simptomelor de anxietate
Alprazolam (Xanax)			
Clonazepam (Klonopin)	Hipotensiune	Relaxarea musculară a receptorilor GABAA măduvei spinării	Poate provoca oboseală, ataxie, somnolență, amnezie și dezcontrol comportamental
Lorazepam (Ativan)			
Oxazepam (Serax)	Relativ sigur în supradozaj Dependență fiziologică și psihologică și simptome de sevraj dacă doza nu scade treptat		
5-HT 1A parțial agonist al receptorilor			
Bupiriona (BuSpar)	Niciunul cunoscut		Aprobat de FDA pentru tratamentul GAD non-dependent
Omega 1 agonist al receptorilor			
Zolpidem (Ambien)	Niciunul cunoscut	Potențarea receptorului GABAA	Sedativ Nu creează dependență
Zaleplon (Sonata)			
Litiu	Disfuncția nodului sinusal Blocul sinoatrial Inversarea sau aplatizarea undei T, în special la pacienții > 60 de ani Aritmii și moarte subită la pacienții cu boli cardiace	Necunoscut	Index terapeutic îngust (1,6-1,2 mmol/L) Multe medicamente modifică nivelul plasmatic de litiu * Fatal în supradozaj Stabilizator de dispoziție pentru pacienții cu tulburare bipolară ECG anual la pacienți > 50 de ani

CYP, enzima citocromului P450; ECG, electrocardiogramă; FDA, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente; GABA, acid gama-aminobutiric; GAD, tulburare de anxietate generalizată; HRV, variabilitatea ritmului cardiac; TOC, tulburare obsesiv-compulsivă; PTSD, tulburare de stres posttraumatic; ISRS, inhibitor selectiv al recaptării serotonininei.

* Medicamente care cresc nivelul de litiu: antiinflamatoare nesteroidiene, diuretice (tiazide, acid etacrinic, spironolactonă, triamteren), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, metronidazol, tetraciclină. Medicamente care scad nivelul de litiu: acetazolamida, teofilina, aminofilina, cofeina, diureticele osmotice. (Din Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB: Relația dintre depresie și bolile cardiovasculare: epidemiologie, biologie și tratament, Arch Gen Psychiatry 55(7):580-592, 1998.)



TABELUL 26.2 Interacțiuni între medicamentele cardiovasculare și antidepressive

STARE CARDIOVASCULARĂ	GRUP MEDICAMENT CARDIOVASCULAR	ANTIDEPRESIVE RECOMANDATE	ANTIDEPRESIVE DE EVITAT/FOLOSIT CU ATENȚIE		COMENTARII
Hipertensiune arterială	Ș -blocarea receptorilor adrenergici medicamente (de exemplu, metoprolol etc.)	Sertralină	Evita TCA-uri	Efect Risc crescut de aritmie cu sotalol	Paroxetina și fluoxetina pot inhiba metabolismul doxazosinului Mirtazapina și trazodona pot antagoniza efectele clonidinei Duloxetina și venlafaxina sunt nestudiată la pacienții cu BCV ATC (amitriptilină, clomipramină, doxepină, imipramină etc.) cauzează evenimente cardiovasculare IMAO (fenelzină, izocarboxazidă, iar tranilcipromină) cauzează evenimente cardiovasculare
			Venlafaxină Duloxetina Reboxetină Bupropion Toți IMAO Atenție TCA-uri	Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Risc de criză hipertensivă Efect Risc crescut de hipotensiune posturală; plasmă niveluri crescute de labetalol și propranolol	
	Medicamente vasodilatatoare (de diazoxid, hidralazină, prazosin, doxazosin)	Orice alternativă (de exemplu, ISRS)	Citalopram/escitalopram	Crește nivelul plasmatic de metoprolol	
			paroxetina Fluvoxamină mirtazapină Trazodonă	Poate crește concentrațiile plasmatice de Crește nivelul plasmatic de propranolol Risc crescut de hipotensiune posturală Risc crescut de hipotensiune posturală	
	Antihiper cu acțiune centrală tensivă (de exemplu, metildopa, clonidină etc.)	Orice alternativă (de exemplu, ISRS)	Evita Venlafaxină Duloxetina Reboxetină Bupropion Toți IMAO Atenție TCA-uri mirtazapină	Efect Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Risc de criză hipertensivă Efect Risc crescut de hipertensiune posturală Risc crescut de hipertensiune posturală	Antagonizează efectele clonidinei Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Urgență hipertensivă la administrare cu clonidină Risc de criză hipertensivă Efect Risc crescut de hipotensiune posturală Urgență hipertensivă Risc crescut de hipotensiune posturală
			TCA-uri Venlafaxină Duloxetina Reboxetină Bupropion	Antagonizează efectele clonidinei Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Urgență hipertensivă la administrare cu clonidină Risc de criză hipertensivă Efect Risc crescut de hipotensiune posturală Urgență hipertensivă Risc crescut de hipotensiune posturală	
	Inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II: inhibitori ai (de exemplu, captopril, losartan, aliskiren)	Orice alternativă (de exemplu, ISRS)	Toți IMAO Atenție mirtazapină Clonidina Trazodonă	Risc de criză hipertensivă Efect Risc crescut de hipotensiune posturală Urgență hipertensivă Risc crescut de hipotensiune posturală	
			Evita IMAO	Efect Poate crește efectele hipotensive ale ACE inhibitori și antagoniști ai angiotensinei	
			Venlafaxină Duloxetina Reboxetina Bupropion Litiu Atenție TCA-uri mirtazapină	Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Poate agrava hipertensiunea arterială Nivelurile plasmatice au crescut de inhibitorii ECA Efect Risc crescut de hipotensiune posturală Risc crescut de hipotensiune posturală	

Dislipidemie	Secheștrant̃i ai acizilor biliari (de colestipol, holestiramină)	Orice	Evita Niciuna nu este contraindicată în mod specific Atenție Niciuna nu este contraindicată în mod specific		Acizii grași Omega-3 pot avea efecte antidepressive IMAO (fenelzină, izocarboxazid și tranilcipromină) provoacă evenimente cardiovasculare adverse
	Ezetimibe	Orice	Evita Niciuna nu este contraindicată în mod specific Atenție Niciuna nu este contraindicată în mod specific		
	Fibrați (de exemplu, bezafibrat)	Orice	Evitați IMAO cu bezafibrat	efectul Risc de hepatotoxicitate	
	Statine (de exemplu, atorvastatina, simvastatină)	Orice alternativă (de exemplu, ISRS, TCA, altele)	Evitați Sunătoare	efectul Reduce efectul simvastatinei	
	Acizi grași Omega-3 (de exemplu, MaxEPA, Omacor)	Orice	Evita Niciuna nu este contraindicată în mod specific Atenție Niciuna nu este contraindicată în mod specific		
angina pectorală	Nitrați (de exemplu, gliceril trinitrat izosorbid, nononitrat)	Orice alternativă (de exemplu, ISRS)	Evita IMAO Atenție TCA-uri	Efect Efecte hipotensive crescute Efect Gura uscată poate reduce absorbția comprimatelor sublinguale	Paroxetina are proprietăți anticolinergice ușoare Triciclicele (amitriptilină, clomipramină, doxepină, imipramină etc.) provoacă evenimente cardiovasculare adverse IMAO (fenelzină, izocarboxazid și tranilcipromină) provoacă evenimente cardiovasculare
Insuficiență cardiacă	Glicozide cardiace (digoxină; digitoxină)	Orice alternativă (de exemplu, mirtazapină)	Evita Sunătoare TCA Venlafaxină Trazodonă	Efect Reduce nivelul plasmatic de digoxină Posibil proaritmie în bolile cardiace Nerecomandat persoanelor cu risc de aritmie Crește concentrațiile plasmatice de digoxină	Poate crește riscul de hiponatremie asociată antidepresivelor Fluoxetina (SSRI) are un timp de înjumătățire lung (3-4 săptămâni), crescută de insuficiență cardiacă Venlafaxina nu este studiată în BCV pacienții
	Diuretice tiazidice (bendroflumetiazid etc.)	Orice alternativă (de exemplu, ISRS)	Evita Reboxetină Litiu Atenție IMAO/triciclice/mirtazapină	Efect Risc crescut de hipokaliemie Nivelurile plasmatice au crescut de tiazide Efect Risc crescut de hipotensiune posturală	Triciclice (amitriptilină, clomipramină, doxepină, imipramină etc.) cauze adverse evenimente cardiovasculare
	Diuretice de ansă (furosemid, bumetanida)	Orice alternativă (de exemplu, mirtazapină)	Evita Reboxetină Litiu Atenție IMAO/TCA	Efect Risc crescut de hipocalcemie Nivelurile plasmatice crescute de diureticele de ansă Efect Risc crescut de hipotensiune posturală	IMAO (fenelzină, izocarboxazid și tranilcipromină) provoacă evenimente cardiovasculare adverse
	Alte diuretice (amilorida, eplerenonă etc.)	Orice alternativă (de exemplu, ISRS)	Evita sunătoare	Efect	

A continuat

ssejis pue 'Ăjaixuv 'uoissetdea

26



**TABELUL 26.2** Interacțiuni între medicamentele cardiovasculare și antidepressive—continuare

STARE CARDIOVASCULARĂ	GRUP MEDICAMENT CARDIOVASCULAR	ANTIDEPRESIVE RECOMANDATE	ANTIDEPRESIVE DE EVITAT/FOLOSIT CU ATENȚIE		COMENTARII
Aritmie cardiacă	Antiaritmice (de exemplu, amiodarona, disopiramida, flecainidă, lidocaină, propafenonă etc.)	sertralina* mirtazapină* Moclobemid* Mianserin* citalopram + Escitalopram + paroxetină Fluoxetină * Toate medicamentele ar trebui folosite cu Atenție † prelungirea QTc	Evita TCA-uri Citalopram/escitalopram Fluoxetină paroxetină Duloxetina Venlafaxină Atenție Trazodonă Reboxetină	Efect Risc crescut de aritmie Crește nivelurile plasmatice de flecainidă și propafenona Crește nivelurile plasmatice de flecainidă și propafenona Crește nivelurile plasmatice de flecainidă și propafenona Crește nivelurile plasmatice de flecainidă Risc posibil crescut de aritmie Efect Risc posibil crescut de aritmie Poate provoca hipokaliemie	Venlafaxina nu este studiată în BCV pacienții Triciclice (amitriptilina, clomipramină, doxepină, imipramină etc.) cauzează adverse evenimente cardiovasculare
Condiții care necesită anticoagulare	anticoagulante parenterale (de heparină, heparină LMW)	Orice alternativă (de ex. trazodonă, reboxetină, triciclice)	Evita ISRS Venlafaxină Duloxetina	Efect Risc probabil crescut de sângerare Risc probabil crescut de sângerare Risc probabil crescut de sângerare	Venlafaxina nu este studiată în BCV pacienții Triciclice (amitriptilina, clomipramină, doxepină, imipramină etc.) provoacă evenimente cardiovasculare Fluvoxamina și fluoxetina inhibă metabolismul warfarinei Efectele anticoagulante pot fi îmbunătățite fără modificarea INR Venlafaxina nu este studiată în BCV pacienții
	anticoagulante orale (warfarină, fenindionă)	Reboxetină Trazodonă Mianserin Toate medicamentele ar trebui folosite cu Atenție	Evita ISRS TCA-uri mirtazapină sunătoare Atenție Venlafaxină Duloxetina	Efect Efect anticoagulant sporit Efect anticoagulant sporit sau redus Efect anticoagulant sporit Niveluri plasmatice reduse de warfarină Efect Efect anticoagulant posibil sporit Efect anticoagulant posibil sporit	

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; BCV, boli cardiovasculare; GTN, trinitrat de gliceril; INR, raportul internațional normalizat; LMW greutate moleculară mică; MAO, inhibitori de monoaminooxidază; ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei; TCA, antidepressiv triciclic. (Adaptat de la National Institute for Health and Clinical Excellence: Depression in Adults with Chronic Physical Health Problems, Londra, 2009, National Institute for Health and Clinical Excellence, și Bradley SM, Rumsfeld JS: Depression and cardiovascular disease, Trends Cardiovasc Med 25(7):614-622, 2015).

TABELUL 26.3 Interacțiuni farmacocinetice ale medicamentelor antidepresive, anxiolitice și cardiovasculare

CYP4501A2	CYP4502C9/19	CYP4502D6	CYP4503A4
Inhibat de:	Inhibat de:	Inhibat de:	Inhibat de:
Cimetidină	Cimetidină	Clorpromazină	Amprenavir
Ciprofloxacina	delavirdină	Duloxetina	delavirdină
Eritromicina	Fluoxetina	Fluoxetina	Eritromicina
Fluoxamină	Fluoxamină	Flufenazina	Fluoxetina
paroxetina	Sertralina	Haloperidol	Fluoxamină
		Paroxetina	Ketoconazol
		Ritonavir	Nelfinavir
		Sertralina	Paroxetina
		Triciclice	Saquinavir
			Sertralina
			Triciclice
Se . . .	Se metabolizeaza:	Se metabolizeaza:	Se metabolizeaza:
Cofeina	Diazepam	Clozapina	Benzodiazepine
Clozapina	Omeprazol	Codeina	Blocante de calciu
Duloxetina	Fenitoină	Donepezil	Carbamazepină
Tolbutamidă	Flecainidă	Cimetidină	Haloperidol
mirtazapina	Triciclice	Haloperidol	Clozapina
Warfarina	Metoprolol	mirtazapina	Olanzapina
Propranolol		Fenotiazine	Donepezil
Teofilina		Pimozidă	Eritromicina
Triciclice		Propafenonă	Galantamina
		Risperidonă	Metadona
		Triciclice Tramadol	Mirtazapina
		Trazodonă	Reboxetina
		Venlafaxina	Risperidonă
			Steroizi
			Terfenadină
			Trazodonă
			Triciclice
			Valproat
			Venlafaxina
			Z-hipnotice

Medicamentele indicate cu roșu sunt medicamente psihiatrice, iar cele evidențiate cu galben sunt medicamente cardiace. (Adaptat după National Institute for Health and Clinical Excellence: Depression in Adults with Chronic Physical Health Problems, Londra, 2009, National Institute for Health and Clinical Excellence.)

Stres

Puține intervenții au fost testate pentru stres, așa că acest domeniu are mare nevoie de cercetări suplimentare. Nu am putut găsi nicio intervenție care să testeze direct o intervenție farmacologică pentru stres, atunci când stresul era plângerea principală și nu era comorbid cu anxietatea, depresia sau alte dereglări emoționale studiate mai frecvent. Intervențiile psihologice pentru stres includ CBT și tehnici de relaxare musculară.³⁰

TREBUIE RESPECTATĂ GHIDUL SOCIETĂȚII PROFESIONALE/CONSEȚII/DECLARAȚII?

Pentru a recomanda screening-ul pentru o afecțiune, afecțiunea ar trebui să fie importantă, răspândită, să nu fie ușor de detectat fără screening și să poată fi tratată cu beneficii ale tratamentului care să compenseze riscurile, așa cum s-a demonstrat în RCT.²⁵ AHA, AAFP, societățile europene și NICE recomandă screening-ul pentru depresie, anxietate și stres la pacienții cu CHD. Aceasta este o politică de asistență medicală la scară largă și o practică potențial costisitoare, dar nu se bazează pe RCT și, prin urmare, nu are dovezi riguroase de eficacitate sau beneficiu.

Ghidurile de practică bazate pe dovezi se deosebesc adesea de ghidurile de practică bazate pe consens sau avizele, deoarece primele analizează sistematic toate cercetările disponibile pe tema specificată și gradează nivelul de dovezi pentru a face recomandări clinice. Cu toate acestea, nu toate proiectele de cercetare au o pondere egală. Standardele de dovezi pentru ghiduri au evoluat pentru a pune un accent mai mare pe RCT, deoarece RCT-urile sunt cele mai replicabile și au cele mai puține surse de părtinire. Dacă toate celelalte variabile sunt egale, RCT-urile au cea mai mare putere de a detecta dacă o practică de screening sau un tratament are ca rezultat un beneficiu net sau un rău.

Este important să se examineze dovezile RCT cu privire la screening-ul și tratarea depresiei la pacienții cu CHD înainte de a lua în considerare schimbările de politică și practică. Fără RCT, ghidurile bazate pe dovezi nu pot susține screening-ul, diagnosticarea și tratarea depresiei, anxietății sau stresului la pacienții cu CHD.

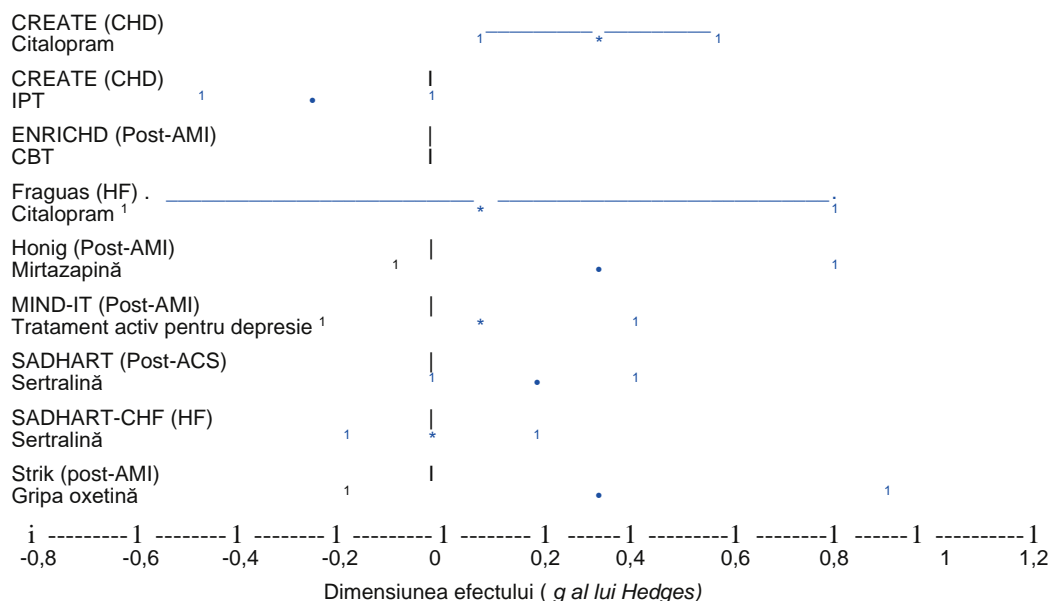
O revizuire sistematică și o meta-analiză recentă de Thombs și colab.²⁵ a constatat că nu există studii clinice randomizate publicate care să investigheze efectele screening-ului depresiei asupra depresiei sau asupra rezultatelor cardiace la pacienții cu CAD. Există unele RCT care arată că tratarea depresiei duce la îmbunătățiri modeste ale simptomelor depresiei în rândul pacienților post-IM și CHD stabil, așa cum se vede în Fig. 26.8,²⁵ dar niciun RCT nu arată că tratarea depresiei îmbunătățește rezultatele cardiace.²⁵

Depresie

Tratarea pacienților cu boală coronariană pentru depresie: studii controlate randomizate

Stabilirea depresiei ca marker de risc la pacienții cu CHD a determinat Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge să finanțeze studiul Enhancing Recovery in CHD Patients (ENRICH), care a randomizat aproape 2500 de pacienți pentru a determina dacă tratarea depresiei și izolarea socială după IM acut îmbunătățește supraviețuirea fără evenimente.⁴⁹ Nu au existat diferențe semnificative în ratele de mortalitate de orice cauză sau de IM nonfatal între brațele de intervenție și de îngrijire obișnuită ale ENRICH și nici în studiile cu putere redusă, cum ar fi Sertraline Antidepressant Heart-Attack Randomized Trial (SADHART)⁵⁰ și Trialul de intervenție pentru infarct miocardic și depresie (MIND-IT).⁵¹ ENRICH și aceste studii de fază II de primă generație au dat doar diferențe modeste în depresie între brațele de tratament și cele de control. Motivele plauzibile includ: (1) intervențiile nu au fost eficiente, (2) tratamentele nu au fost bine acceptate, (3) condițiile de control au îmbunătățit depresia mai mult decât se aștepta și (4) nu a fost studiată populația adecvată de pacienți. Anchetatorii ENRICH au concluzionat că următorul studiu mare, de fază III, ar trebui amânat până când sunt disponibile tratamente pentru depresie mai eficiente și au fost identificate subtipurile de depresie care sunt cele mai responsabile pentru creșterea morbidității și mortalității medicale. Progresul de atunci include studiul Alternative de tratament secvențial pentru ameliorarea depresiei (STAR*D),⁵² care a demonstrat că administrarea agresivă, bazată pe algoritmi, a terapiilor existente realizează rezultate mai bune în depresie, mai multe studii clinice de fază II - descrise în secțiunea următoare - care au demonstrat rezultate mai bune în depresie în populațiile cardiace și progrese în înțelegerea noastră a caracteristicilor subtipurilor de depresie cu risc ridicat.

Freedland et al.⁵³ a efectuat un RCT care a implicat 123 de pacienți cu depresie majoră sau minoră care au avut recent



SMOCHIN. 26.8 Diagramă forestieră a dimensiunilor efectului studiilor privind tratamentul depresiei. SCA, Sindrom coronarian acut; IMA, infarct miocardic acut; CHD, boală coronariană; IC, insuficiența cardiacă. (De la Thoms BD, Roseman M, Coyne JC și colab. *Susține dovezile recomandarea Asociației Americane a Inimii de a examina pacienții pentru depresie în îngrijirea cardiovasculară? O revizuire sistematică actualizată.* PLoS One. 2013;8(1):e52654.)

a suferit o intervenție chirurgicală CABG. Scopul principal al studiului a fost de a determina eficacitatea a două tratamente comportamentale (TCC și managementul de susținere a stresului) în comparație cu îngrijirea obișnuită. Mărimea efectului depresiei pentru CBT la sfârșitul a 3 luni a dat o mărime a efectului depresiei Beck Depression Inventory (BDI) de 0,85 (95% CI, 0,41-1,32). Acest efect a fost menținut la 6 luni după încheierea studiului.

Huffman et al.⁵⁴ a finalizat recent un RCT de 175 de pacienți cardiaci depresivi spitalizați. Ei au comparat îngrijirea obișnuită cu un tratament de îngrijire colaborativă pentru depresie de intensitate scăzută. Îngrijirea a fost inițiată în spital și continuată telefonic. Depresia a fost evaluată de PHQ-9 folosind criteriile DSM-IV MDD. Toți pacienții din brațul de tratament au primit activare comportamentală și, apoi, după preferința pacientului - și/sau istoricul de tratament anterior, au primit psihoterapie sau farmacoterapie. La 3 luni (sfârșitul tratamentului), pacienții din grupul de tratament s-au îmbunătățit mai mult decât pacienții de control, dar acest lucru nu a fost menținut la 6 luni (când nu a fost oferit niciun tratament).

Studiile de evaluare psihosocială coronariană (COPES) II⁴²⁻⁵⁵ Studiul post-ACS a comparat acceptabilitatea și eficacitatea îngrijirii depresiei în trepte de 6 luni, o intervenție pentru depresie bazată pe preferințe ale pacientului, cu algoritmi de intervenție în trepte, cu îngrijirea depresiei menționate, în care screening-ul depresiei a fost urmat de notificarea medicului și încurajarea de a iniția tratamentul depresiei. Protocolul a inclus 157 de pacienți cu CHD cu simptome depresive, dar nu sa limitat la cei care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru MDD. Această strategie a vizat pacienții cu SCA care prezentau cel mai mare risc de mortalitate pe baza studiilor recente privind depresia și rezultatele cardiace, și anume cei cu simptome depresive după externare. COPES II a folosit o abordare agresivă, de îngrijire în trepte, cu preferința pacientului, bazată pe simptome, care a crescut acceptabilitatea și eficacitatea intervenției pentru depresie. Acceptabilitatea tratamentului pentru depresie a fost de trei ori mai mare în grupul de îngrijire a depresiei în trepte decât în grupul de îngrijire menționat. Îmbunătățirea diferențială a

depresiei între grupuri a fost semnificativ mai mare în brațul de îngrijire în trepte (HR 0,59, 95% CI 0,18-1,00).

Dacă intervenția COPES poate fi efectuată așa cum s-a intenționat în mai multe centre clinice a fost apoi abordată de Comparația intervențiilor de depresie după sindromul coronarian acut (CODIACS) I, un studiu de fezabilitate/avangarda efectuat la cinci site-uri din SUA care a arătat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor depresive, măsurate prin scorurile BDI cu tratament activ față de îngrijirea obișnuită.⁵⁶ În acest - vanguard, protocolul COPES a fost eficientizat, identificarea cazurilor a fost mai eficientă, iar livrarea tratamentului a fost centralizată și efectuată printr-o interfață bazată pe web și apoi prin telefon. Pacienții au fost randomizați la 6 luni de îngrijire centralizată a depresiei (preferința pacientului pentru tratamentul de rezolvare a problemelor dat prin telefon sau internet, farmacoterapie ambele sau niciunul), trecuți la fiecare 6 până la 8 săptămâni (grup de tratament activ, $n = 73$) sau la îngrijirea depresiei determinată local după notificarea medicului despre simptomele depresive ale pacientului (grupul de îngrijire obișnuită, $n = 77$). Principalele rezultate au fost modificarea simptomelor depresive pe parcursul a 6 luni și costurile totale de asistență medicală. Studiul a constatat că simptomele depresive au scăzut semnificativ mai mult în grupul de tratament activ decât în grupul de îngrijire obișnuită (modificare diferențială între grupuri, -3,5 puncte BDI; 95% CI -6,1 la -0,7; $p = 0,01$). Deși costurile estimate pentru asistența medicală mintală au fost mai mari pentru tratamentul activ decât pentru îngrijirea obișnuită, costurile generale estimate pentru asistența medicală nu au fost semnificativ diferite (ajustarea diferențelor pentru confuzie, -325 USD; IC 95% -2639 USD la 1989 USD; $p = 0,78$).

Studiul CODIACS a concluzionat că, pentru pacienții cu depresie post-SCA, tratamentul activ a avut un efect benefic substanțial asupra simptomelor depresive. Experții au ajuns la concluzia că este timpul să se efectueze următorul studiu de fază III privind depresia la pacienții cu CHD.⁵⁸⁻⁶¹ Până în prezent, tratarea depresiei după SCA nu a dus la rezultate cardiovasculare îmbunătățite,^{49,51} în primul rând pentru că nu avem RCT mari

care să testeze de fapt această întrebare.

Furnizarea pacienților cu boală coronariană cu algoritmul de depresie și tratament al Asociației Americane de Inimă

Există puține informații din studiile observaționale sau RCT cu privire la costurile și beneficiile screening-ului și tratării - depresiei la pacienții post-SCA. Doar un singur studiu randomizat controlat cu placebo al sertralinei, SADHART⁵⁰ ($n = 369$), a fost utilizat pentru estimarea costurilor, dar aceasta nu a inclus raportul cost-eficacitate și nu a fost un RCT de screening pentru depresie.⁶² Multe costuri nu au fost reprezentate, nefiind încasate.

O meta-analiză a RCT-urilor care testează screening-ul depresiei cu doar notificarea severității depresiei către furnizorii de asistență medicală primară pentru pacienții de asistență primară (nu pacienții post-SCA) a constatat că această strategie nu a condus la depistarea sau tratamentul depresiei crescute și nu a arătat niciun impact asupra calității vieții legate de sănătate, simptomelor depresive sau alte rezultate ale pacientului, inclusiv eficiența costurilor.⁶³ O actualizare a acestei revizuii Cochrane a găsit în esență aceleași rezultate dezamăgitoare.⁶⁴ Într-un studiu din 2001 care a examinat costurile screening-ului pentru depresie, costurile pe QALY au fost inacceptabile pentru screening anual, o dată pe viață sau o dată la 5 ani: costul anual estimat a fost de 192.444 USD/QALY.⁶⁵ Un model Markov nestăionar, folosind literatura publicată, a constatat că nici un screening pentru depresie nu era de preferat în detrimentul - screening-ului anual al depresiei și, în marea majoritate (99%) a scenariilor, costul per QALY a fost mai mare de 50.000 USD, cu puține așteptări de beneficiu pentru pacient.⁶⁵ Această valoare scăzută a screening-ului are sens într-un cadru de îngrijire primară în care asocierea depresiei cu rezultatele clinice este mai puțin robustă decât într-o populație post-SCA și în care prevalența depresiei este mai mică. Astfel, dovezile din RCT într-o populație de îngrijire primară sunt că screeningul și tratarea pacienților din asistența primară pentru depresie are îmbunătățiri minime ale calității vieții și/sau este inefficient din punct de vedere al costurilor.

Motivele pentru efectele pozitive reduse ale screening-ului depresiei includ rate mari de rezultate fals pozitive, efecte mici ale tratamentului, utilizarea preexistentă a antidepresivelor în rândul pacienților cu CHD și calitatea slabă a îngrijirii mintale de rutină.

Anxietate

Similar cu constatările pentru tratamentul depresiei comorbide în CHD, analizele combinate ale RCT-urilor care testează eficacitatea intervențiilor psihologice pentru anxietate (inclusiv tehnici cognitive, antrenament de relaxare și sprijin social) indică dimensiuni ale efectului pentru anxietate care sunt de o amploare egală cu cele observate pentru depresie în rândul pacienților cu CHD (diferențe medii standardizate = 25).⁴⁸ Deși există câteva studii mici, unice pentru reducerea stresului la pacienții cu CHD, nu există recenzii sistematice ale acestei baze de dovezi.⁶⁶⁻⁶⁷

Stres

RCT-urile intervențiilor de stres și ale rezultatelor cardiace au arătat eficacitate pentru tratarea „stresului”, chiar dacă definițiile stresului au variat. O meta-analiză recentă a 43 de studii a arătat că intervențiile psihologice care vizează reducerea stresului (inclusiv CBT, yoga și tehnici de relaxare musculară) au scăzut mortalitatea la 2 ani la bărbați și recurența evenimentelor la toți pacienții cu CHD cu 27%.⁶⁸ Niciun studiu nu a examinat încă efectele reducerii stresului asupra incidenței CHD.

CONSIDERAȚII PRACTICE PENTRU TRATAREA BOLII CORONARIANE COMORBIDE ȘI A DEPRESIEI, ANXIETĂȚII SAU STRESSULUI

26

Depression, Anxiety, and Stress

Screening pentru depresie, anxietate sau stres

Suporturi de îngrijire a depresiei asistate de personal

Unii pacienți care sunt testați pentru depresie, anxietate sau stres vor depista pozitiv. Furnizorii de asistență medicală primară sau specialiștii în boli cardiovasculare care examinează pacienții ar trebui să fie pregătiți să urmeze un algoritm specific practicii, cum ar fi cei executați de „suporturile de îngrijire a depresiei asistate de personal” pentru diagnosticarea, tratarea și urmărirea pacienților identificați ca prezentând simptome de depresie, anxietate sau stres.⁶⁹ Conform USPSTF (și recomandat oficial de AAFP și Colegiul American al Medicilor), un astfel de algoritm ar trebui să includă trimitere pentru un interviu și o evaluare mai completă pentru a confirma diagnosticul de depresie conform DSM-IV.^{69, 36.}

Dacă o practică clinică nu are suport pentru îngrijirea depresiei asistată de personal, beneficiul net al screening-ului depresiei este probabil minim și nu este recomandat.^{69, 70} Ghidurile de prevenire secundară AHA/ACC pentru pacienții cu CHD recomandă în mod specific screening-ul depresiei dacă pacienții au acces la managementul cazului cu medicii primari și specialiștii în sănătate mintală colaboratori.¹²

Efectele adverse ale screening-ului

Efectele adverse ale screening-ului pentru depresie sau anxietate includ rezultate fals pozitive, stigmatizarea diagnosticului și managementul care duce la tratamentul depresiei ușoare sau tranzitorii sau al anxietății cu deturnarea resurselor de la pacienții care au afecțiuni psihiatrice mai severe.

Evaluare suplimentară a depresiei, anxietății sau stresului

Screening de suicid

Într-un studiu de screening de rutină a depresiei care a avut loc pe parcursul unui an în rândul pacienților internați cu suspiciune de CHD, 12% dintre pacienți au raportat idei suicidare; toți acești pacienți au fost supuși unei evaluări psihiatrice imediate, iar la evaluarea formală, 0,5% au necesitat spitalizare pentru vătămare iminentă.⁷¹ Prin urmare, screening-ul depresiei la pacienții cu CHD ar trebui întreprins numai dacă există un sistem în vigoare pentru a trata sau trimite pacienții despre care se constată că prezintă risc de vătămare iminentă.²²

Screening pentru episoade maniacale

Simptomele depresive apar adesea ca parte a prezentării clinice a tulburării bipolare.²² Întrebările de screening despre episoadele maniacale sau hipomaniacale actuale sau anterioare sunt necesare pentru a determina cursul adecvat de tratament psihiatric.

Evaluarea altor comorbidități psihiatrice

Procese psihotice subtile sau evidente, simptomele de anxietate comorbid, tulburările de personalitate, demența, - dependența/abuzul de droguri ilicite sau de alcool și o serie de alte comorbidități psihiatrice complică gestionarea depresiei.²² Clinicienii ar trebui să aibă un sistem de trimitere imediată și de urmărire cu un profesionist sau un cadru adecvat în domeniul sănătății mintale, dacă oricare dintre aceste alte comorbidități

CASETA 26.3 Șapte provocări cheie în gestionarea depresiei

1. Faceți un diagnostic.
2. Educați și recrutați pacientul ca partener în tratament.
3. Începeți cu cel mai bun tratament posibil.
4. Utilizați o doză adecvată.
5. Tratați suficient de mult (pacienții au adesea 6 până la 10 săptămâni pentru a răspunde).
6. Urmăriți rezultatele și ajustați tratamentul după cum este necesar. Luați în considerare consultarea dacă pacientul nu se îmbunătățește.
7. Prevenirea recidivelor (risc de 50% după 1 episod, 70% după 2 episoade și 90% după 3 episoade).

Adaptat după Unutzer J, Oishi S. *IMPACT Manualul de tratament al depresiei târzii*. Los Angeles: UCLA NPI, Centrul de Cercetare a Serviciilor de Sănătate; 1999, 2004.

sunt descoperite, deoarece multe dintre aceste afecțiuni necesită monitorizare și urmărire atentă.

Depresie cauzată de o afecțiune sau o substanță medicală generală

Când se confruntă cu un rezultat pozitiv al depistării depresiei, clinicienii ar trebui să se asigure că o afecțiune medicală coexistentă sau un medicament sau o substanță curentă nu cauzează simptomele depresive. Exemple de vinovați includ hipotiroidismul sau hipertirodismul, apneea în somn, deficitul de vitamina B₁₂, deficitul de vitamina D și o varietate de medicamente prescrise.²² Aceste afecțiuni trebuie tratate, după care depresia trebuie reevaluată.

P-blocantele sunt o clasă de bază de medicamente pentru o varietate de afecțiuni cardiace și a existat o preocupare istorică că utilizarea **p**-blocantelor este asociată cu simptome depresive mai grave. Cu toate acestea, cele mai multe studii care susțin această îngrijorare au avut dimensiuni mici ale eșantioanelor care nu au fost prospective în proiectare sau nu au folosit măsuri directe și validate ale depresiei.⁷² Un studiu prospectiv recent al pacienților post-IM care au luat **p**-blocante, în comparație cu pacienții potriviți care nu au luat **p**-blocante, a constatat că grupurile nu diferă semnificativ în ceea ce privește simptomele depresive, măsurate de BDI validat după 1 an de urmărire.⁷² Un studiu prospectiv al pacienților cărora li s-au plasat un cardioverter-defibrilator implantabil nu a găsit o asociere între utilizarea **p**-blocantelor și simptomele depresive.⁷³ În plus, un studiu prospectiv în rândul pacienților post-cateterism cardiac a constatat că **p**-blocantele au fost asociate cu mai puține simptome depresive într-o relație de răspuns la doză.⁷⁴ Prin urmare, în ciuda preocupărilor istorice, studiile concepute riguros nu susțin că **p**-blocantele sunt asociate cu depresia.

Evaluarea formală

Un profesionist în sănătate mintală ar trebui să confirme diagnosticul de depresie sau anxietate printr-o evaluare amănunțită bazată pe un interviu standardizat, semistrukturat sau pe criteriile DSM.

Gestionarea depresiei, anxietății sau stresului

Pacienții diagnosticați cu depresie, anxietate sau stres trebuie îndrumați spre management de către un profesionist cu calificările și experiența necesare pentru a gestiona aceste afecțiuni cu psihoterapie și/sau terapie medicală.

Caseța 26.3 oferă câteva memento-uri cheie ale celor mai bune practici pentru gestionarea depresiei.⁷⁵ Dacă pacientul nu îndeplinește condițiile medicale/excluderea riscurilor detaliate

anterior și nu necesită atenție imediată pentru sănătate mintală/psihiatrie, există multe opțiuni de tratament pentru depresie bazate pe dovezi de luat în considerare. În prezent, nu există o ordine sau o secvențiere preferată a tratamentelor. Prin urmare, utilizarea algoritmului IMPACT modificat (Fig. 26.9) pare rezonabilă.⁷⁶ Acest algoritm a fost testat într-un RCT de 157 de pacienți post-SCA, iar pacienții au raportat o satisfacție ridicată cu îngrijirea depresiei, o reducere semnificativă a -simptomelor depresive și un semnal de scădere a evenimentelor cardiace adverse.⁴² Preferința pacientului pentru psihoterapie față de medicamentele antidepressivă poate juca un rol în aderarea la regimul de tratament al depresiei.⁷⁷ Acest lucru sugerează că, dacă un pacient raportează o preferință puternică fie pentru psihoterapie, fie pentru medicamente antidepressivă, preferința ar trebui respectată atunci când este posibil.

Management medical

Managementul medical oferă pacienților atât beneficii, cât și evenimente adverse. Tratarea depresiei și a anxietății cu terapie medicală riscă atât efecte secundare ale medicamentelor, cât și interacțiuni dintre medicamente care sunt dăunătoare sănătății, inclusiv sănătății cardiovasculare. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de aceste considerații practice, deoarece riscurile tratării depresiei sau anxietății pot depăși orice beneficii potențiale.

Efectele secundare cardiovasculare ale medicamentelor psihotrope

Diverse antidepressivă și anxiolitice sunt asociate cu reacții adverse cardiovasculare crescute, variind de la creșterea tensiunii arteriale până la crize hipertensive, bradicardie, tahicardia și aritmii maligne (vezi Tabelul 26.1).

Literatura publicată în ultimii 15 ani a sugerat că ISRS afectează hemostaza prin inhibarea captării serotoninei în trombocite și astfel diminuează slab agregarea trombocitelor.⁷⁸ Sângerarea gastrointestinală (GI) a fost un efect advers studiat frecvent al ISRS, o revizuire sistematică a literaturii estimând că utilizarea ISRS este asociată cu o creștere de aproximativ două ori a sângerărilor gastrointestinale.⁷⁹ O revizuire sistematică a arătat că riscul de sângerare asociat cu ISRS este crescut cu ciroza hepatică, hipertensiunea portală sau insuficiența hepatică.⁷⁹ Utilizarea concomitentă a ISRS și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene sau a aspirinei, în special, crește riscul de sângerare gastrointestinală, potrivit recenziilor sistematice.⁷⁸⁻⁸⁰ Aproape toate studiile incluse în aceste recenzii sunt studii observaționale, retrospective, cu subiecți de control potriviți, care adaugă rigoare, deși nu au existat RCT.

Utilizarea ISRS crește, de asemenea, riscul de sângerare general (nu neapărat limitat la GI) atunci când este combinată cu utilizarea warfarinei în rândul pacienților cu medicamente și cardiace.⁸¹ Acest fenomen a fost atribuit efectului ISRS asupra sistemului hepatic de izoenzime citocromului P450 (CYP), rezultând în metabolismul inhibat al warfarinei de război. Fluvoxamina și fluoxetina par cel mai probabil să sporească efectul anticoagulant al warfarinei; paroxetina pare să aibă un risc scăzut până la moderat; sertralina și citalopramul par a fi cel mai puțin probabil să interacționeze cu warfarina.⁸² Pacienților care inițiază utilizarea ISRS atunci când utilizează deja warfarină, sau invers, ar trebui să li se monitorizeze cu atenție nivelurile raportului internațional normalizat.

Literatura de specialitate este mai echivocă în ceea ce privește orice risc crescut de sângerare atribuit utilizării ISRS în rândul pacienților cu CHD. Kim și colab.⁸³ a constatat că pacienții cu CABG care au primit ISRS nu au avut nicio creștere a

IV

evenimentelor de sângerare în comparație cu subiecții de control cu predispoziție, chiar și atunci când ISRS au fost utilizați în combinație cu medicamente antiplachetare sau anticoagulante.⁸³ Labos și colab.⁸⁴ a constatat într-un studiu de cohortă retrospectiv că pacienții cu infarct miocardic acut care luau un ISRS cu aspirină sau terapie antiagregantă dublă au fost crescute.

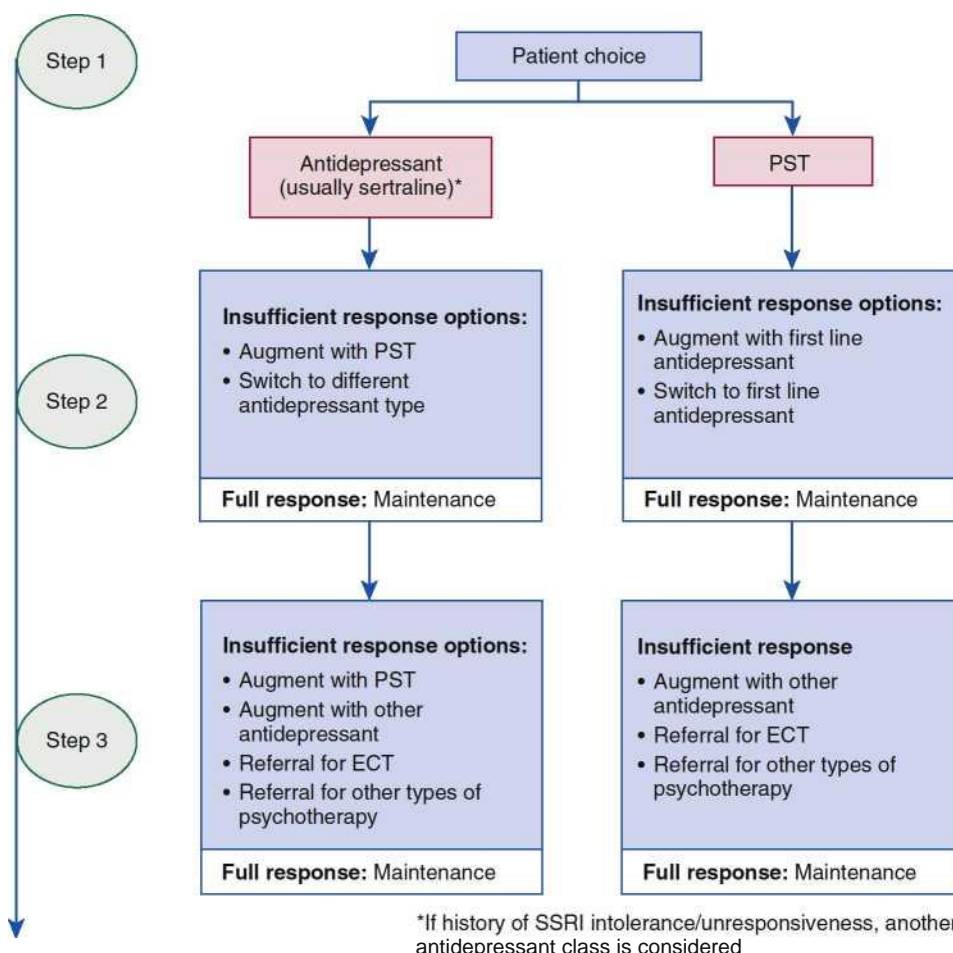


FIG. 26.9 Depression treatment algorithm to follow for depressed patients with coronary heart disease. ECT, Electroconvulsive therapy; PST, problem-solving therapy; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor. (From Davidson KW. *Depression and comorbid coronary heart disease*. Medscape Education Psychiatry and Mental Health. 2011.)

risc de sângerare.⁸⁴ Prin urmare, este prudent să fim conștienți de acest risc potențial; ISRS ar trebui să fie utilizați cu atenție și cu prudență în rândul pacienților cardiovasculari care necesită agenți antiplachetari și/sau anticoagulante, care pot prezenta deja un risc crescut de sângerare.⁷

Interacțiuni medicamentoase

În funcție de starea cardiovasculară individuală a pacientului și de regimul de medicație, medicamentele psihotrope specifice trebuie utilizate cu prudență sau evitate din grija pentru efectele secundare sau interacțiunile medicamentoase. **Tabelul 26.2** detaliază antidepresivele recomandate și cele care trebuie utilizate cu prudență sau evitate cu totul în funcție de afecțiunile cardiovasculare și de medicamentele cardiovasculare.

Interacțiunile farmacocinetice ale medicamentelor psihotrope se concentrează în mare parte pe inhibarea căilor CYP hepatice, care pot afecta metabolismul medicamentelor cardiovasculare, așa cum se arată în **Tabelul 26.3**. Majoritatea ISRS inhibă căile CYP în funcție de doză, ceea ce duce la reducerea metabolismului unor medicamente cardiovasculare și la creșterea ulterioară a nivelului de medicamente și a efectelor secundare.^{7, 44}

Preocupările privind interacțiunile farmacocinetice cu privire la litu sunt legate de excreția renală a acestuia. Medicamentele cardiovasculare, cum ar fi inhibitorii ECA sau diureticele, care alterează funcția renală pot reduce excreția de litu și pot duce la o creștere a nivelului de litu de până la patru ori.⁷ Funcția renală și nivelurile de litu trebuie monitorizate în mod regulat la astfel de pacienți.⁷

Interacțiunile farmacodinamice ale medicamentelor psihotrope sunt variate. ISRS pot crește riscul de hiponatremie, mai ales atunci când sunt utilizate diuretice care reduc și sodiul seric.⁷ ATC antagonizează receptorii adrenergici și, prin urmare, pot provoca hipotensiune posturală care poate fi aditivă cu alți blocanți sau agenți antihipertensivi.⁷

Alte considerații

Când se inițiază terapia medicală pentru depresie, poate exista un risc inițial crescut de sinucidere. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie conștienți de această problemă și să li se ofere un plan dacă apar sau se agravează ideea suicidală.²²

Psihoterapie

Cele mai multe tipuri de psihoterapie necesită pregătire profesională pentru a fi eficiente. Clinicienii trebuie să facă un bilanț al resurselor disponibile pentru pacienții lor și al sistemului prin care s-ar face trimiteri. Costul (lipsa acoperirii prin planurile de asigurări medicale) și listele de așteptare reprezintă bariere în calea primirii unui tratament eficient pentru depresie.

Depresia este o tulburare recidivantă, remisivă

Prevenirea recăderilor și evaluarea regulată ar trebui planificate la sfârșitul unui curs de tratament de succes. Există trei pași care pot minimiza recăderile depresiei și remisiile parțiale.²²

1. Educați pacienții la începutul tratamentului și, în special, atunci când depresia se remite, că recidivele apar tuturor și că este necesară respectarea programelor de tratament și de urmărire pentru a asigura progresul continuu. Pacienții trebuie, de asemenea, învățați la începutul tratamentului că răspunsul la tratament nu este imediat, că simptomele depresiei pot crește și scădea și că clinicianul va lucra cu ei pentru a crește sau schimba medicația până la obținerea remisiunii.
2. Menține tratamentul. O revizuire sistematică a arătat că cei care își continuă administrarea de antidepresive au o șansă redusă cu 70% de recidivă a depresiei; prin urmare, se recomandă în mod obișnuit 12 luni de tratament antidepresiv, chiar și atunci când există un răspuns inițial bun.⁸⁵
3. Reevaluați des. Evaluarea regulată a depresiei asigură că recidiva precoce și remisiunea parțială vor fi observate în progresul pacientului, astfel încât tratamentul să poată fi adaptat în consecință. Lipsa răspunsului inițial la tratament se poate datora unui diagnostic incorect, a dozei insuficiente de medicamente psihotropice, a duratei insuficiente a tratamentului, a problemelor cu aderența la medicamente și a unor factori complicați, cum ar fi bolile psihiatrice comorbide, abuzul de substanțe sau afecțiunile medicale care cauzează simptome depresive.

Referințe

1. Thombs BD, Jewett LR, Knafo R și colab.: Învățare din istorie: un comentariu la avizul științific al Asociației Americane a Inimii privind screeningul depresiei, *Am Heart J* 158(4):503-505, 2009.
2. Smolderen KG, Spertus JA, Reid KJ și colab.: Asocierea simptomelor depresive cognitive și somatice cu recunoașterea depresiei și rezultatele după infarctul miocardic, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2(4):328-337, 2009.
3. Smolderen KG, Buchanan DM, Amin AA și colab.: Lecții din lumea reală din implementarea unui protocol de screening a depresiei la pacienții cu infarct miocardic acut: implicații pentru avizul de screening al depresiei Asociației Americane de Inimă *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4(3):283-292, 2011.
4. Thombs BD, de Jonge P, Ziegelstein RC: Screeningul depresiei la pacienții cu răspuns de boală cardiacă, *JAMA* 301(13):1338, 2009.
5. Hasnain M, Vieweg WVR, Lesnfsky EJ și colab.: Screeningul depresiei la pacienții cu boală coronariană: o evaluare critică a ghidurilor AHA, *J Psychosom Res* 71(1):6-12, 2010.
6. Centers for Medicare and Medicaid Services: 2014 *Clinical Quality Measures (CQMs) Medical Recommended Core Measures*, Baltimore, 2014, Centers for Medicare and Medicaid Services.
7. Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică: *Depresia la adulții cu probleme cronice de sănătate fizică*. Londra, 2009, Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică.
8. Lichtman JH, Bigger Jr JT, Blumenthal JA, et al.: Depresia și boala coronariană: recomandări pentru screening, trimitere și tratament. Un consilier științific al Comitetului de Prevenire al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Asistența Cardiovasculară, al Consiliului pentru Cardiologie Clinică, al Consiliului pentru Epidemiologie și Prevenire și al Consiliului Interdisciplinar pentru Calitatea Îngrijirii și Cercetarea rezultatelor, *Circulation* 118(17):1768-1775, 2008.
9. Whooley MA, Avins AL, Miranda J și colab.: Instrumente de identificare a cazurilor pentru depresie. Două întrebări sunt la fel de bune, *J Gen Intern Med* 12(7):439-445, 1997.
10. Lichtman JH, Bigger Jr JT, Blumenthal JA, et al.: Depresia și boala coronariană: recomandări pentru screening, trimitere și tratament: un consilier științific de la Comitetul de Prevenire al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Asistența Cardiovasculară, Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul pentru Epidemiologie și Prevenire și Consiliul Interdisciplinar pentru Cercetarea Cardiologiei și Asociația Americană în *Circulație și Psihiatrie*. 118(17):1768-1775, 2008.
11. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al.: Ghiduri bazate pe dovezi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei: actualizare 2007, *J Am Coll Cardiol* 49(11):1230-1250, 2007.
12. Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al.: AHA/ACC terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011: un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation, *Circulation* 124(22):2458-2473, 2011.
13. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA și colab.: Depresia ca factor de risc pentru un prognostic prost în rândul pacienților cu sindrom coronarian acut: revizuire sistematică și recomandări: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 129(12):1350-1369, 2014.
14. Ghid de practică clinică pentru depresia post-infarct miocardic: Ghid AAFP pentru detectarea și gestionarea depresiei post-infarct miocardic, *Ann Fam Med* 7(1):71-79, 2009.
15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012): al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și de experți invitați), *Int J Behav Med*, 19-(1482)
16. *Depresia la adulții cu probleme cronice de sănătate fizică*, Londra, 2009, Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică.
17. Arri SS, Ryan M, Redwood SR și colab.: Ischemie miocardică indusă de stres mental, *Heart* 102(6):472-480, 2016.
18. Tully PJ, Turnbull DA, Beltrame J, et al.: Tulburare de panică și boala coronariană incidentă: o revizuire sistematică și meta-regresie la 1.131.612 de persoane și 58.111 de evenimente cardiace, *Psychol Med* 45(14):2909-2920, 2015.
19. Davidson KW: Depresie și boală coronariană, *ISRN Cardiol* 2012, 2012:743813.
20. Bradley SM, Rumsfeld JS: Depresie și boli cardiovasculare, *Trends Cardiovasc Med* 25(7):614-622, 2015.
21. Seligman F, Nemeroff CB: Interfața depresiei și bolilor cardiovasculare: implicații terapeutice, *Ann NY Acad Sci* 1345:25-35, 2015.
22. Davidson KW: Depresie și boală coronariană comorbidă, *Medscape Education Psychiatry and Mental Health*, 2011.
23. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, și colab.: Epidemiologia, patofiziologia și gestionarea factorilor de risc psihosocial în practica cardiacă: domeniul emergent al cardiologiei comportamentale *J Am Coll Camo* 45(5):637-651, 2005.
24. Whooley MA: Depresie și boli cardiovasculare: vindecarea celor cu inima zdrobită, *JAMA* 295(24):2874-2881, 2006.
25. Thombs BD, Roseman M, Coyne JC și colab.: Susține dovezile recomandarea Asociației Americane a Inimii de a examina pacienții pentru depresie în îngrijirea cardiovasculară? O revizuire sistematică actualizată, *PLoS One* 8(1):e52654, 2013.
26. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, et al.: Depresie și boli cardiovasculare: o revizuire clinică *Eur Heart J* 35(21):1365-1372, 2014.
27. Mujica-Mota RE, Roberts M, Abel G și colab.: Modele comune de morbiditate și multi-morbiditate și impactul lor asupra calității vieții legate de sănătate: dovezi dintr-un sondaj național, *Qual Life Res* 24(4):909-918, 2015.
28. Cowles MK, Musselman DL, McDonald WM și colab.: Efectele tulburărilor de dispoziție și anxietate asupra sistemului cardiovascular. În Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, editori: *Hurst's The Heart*, ed13, New York, 2011, McGraw-Hill, capitolul 96.
29. Kershaw KN, Roux AVD, Bertoni A și colab.: Asociații de stresori cronici la nivel individual și la nivel de vecinătate cu boala coronariană incidentă: studiul multietnic al sclerozei aterosclerozei, *J Epidemiol Community Health* 69(2):136-141, 2015.
30. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L și colab.: Meta-analiză a stresului perceput și asocierea sa cu boala coronariană incidentă, *Am J Cardiol* 110(12):1711-1716, 2012.
31. Steptoe A, Kivimäki M: Stres și boli cardiovasculare: o actualizare a cunoștințelor actuale, *Annu Rev Public Health* 34:337-354, 2013.
32. Nabi H, Kivimäki M, Batty GD și colab.: Risc crescut de boală coronariană în rândul persoanelor care raportează impactul negativ al stresului asupra sănătății lor: studiul de cohortă prospectiv Whitehall II, *Eur Heart J* 34(34):2697-2705, 2013.
33. Georgiades A, Janszky I, Blom M, și colab.: tulpina financiară prezice evenimente recurente în rândul femeilor cu boală coronariană, *Int J Cardiol* 135(2):175-183, 2009.
34. Laszlo KD, Ahnve S, Hallqvist J, și colab.: Job strain prezice evenimente recurente după un prim infarct miocardic acut: programul de epidemiologie cardiacă de la Stockholm, *J Intern Med* 267(6):599-611, 2010.
35. Grippo AJ: Mecanisme care stau la baza dispoziției alterate și disfuncției cardiovasculare: valoarea cercetării neurobiologice și comportamentale cu modele animale, *Neurosci Biobehav Rev* 33(2): 171-180, 2009.
36. Maurer DM: Screening for depression, *Am Fam Physician* 85(2):139-144, 2012.
37. Cuijpers P, van Straten A, van Schaik A, et al.: Tratamentul psihologic al depresiei în îngrijirea primară: o meta-analiză, *Br J Gen Pract* 59(559):e51-e60, 2009.
38. Evans C: Recenzie: psihoterapia interpersonală este puțin mai bună și terapia de susținere este mai proastă decât alte terapii pentru depresie, *Evid Based Med* 14(4):116, 2009.
39. Freedland KE, Skala JA, Carney RM și colab.: Tratamentul depresiei după intervenția chirurgicală de bypass coronarian: un studiu controlat randomizat, *Arch Gen Psychiatry* 66(4):387-396, 2009.
- 39a. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M și colab.: Efectele tratării depresiei și a suportului social slab perceput asupra evenimentelor clinice după infarctul miocardic: studiul randomizat Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH), *JAMA* 289:3106-3116, 2003.
40. Unutzer J, Katon W, Callahan CM, și colab.: Management colaborativ al îngrijirii depresiei tardive în mediul de îngrijire primară: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 288(22):2836-2845, 2002.
41. Burg MM, Lesperance F, Rieckmann N, și colab.: Tratarea simptomelor depresive persistente la pacienții post-SCA: proiectul COPES, studiu controlat randomizat de fază I, *Contemp Clin Trials* 29(2): 231-240, 2008.
42. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L și colab.: Îngrijirea îmbunătățită a depresiei pentru pacienții cu sindrom coronarian acut și simptome depresive persistente: studii de evaluare psihosocială coronariană, studiu controlat randomizat, *Arch Intern Med* 170(7):600-608, 2010.
43. Simon GE, Ludman EJ, Rutter CM: Beneficii și costuri incrementale ale managementului îngrijirii telefonice și psihoterapiei telefonice pentru depresie în îngrijirea primară, *Arch Gen Psychiatry* 66(10): 1081-1089, 2009.
44. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB: Relația dintre depresie și bolile cardiovasculare : epidemiologie, biologie și tratament, *Arch Gen Psychiatry* 55(7):580-592, 1998.
45. Comitetul pentru Terapie Electroconvulsivă: *Practica Terapiei Electroconvulsive: Recomandări - pentru Tratament, Instruire și Privilegiare: Raportul Grupului de Lucru al Asociației Americane de Psihiatrie*. În Weiner ND, editor: ed 2, Washington, DC, 2001, Asociația Americană de Psihiatrie.
46. McCully RB, Karon BL, Rummans TA și colab.: Frecvența disfuncției ventriculare stângi după terapia electroconvulsivă, *Am J Cardiol* 91(9):1147-1150, 2003.
47. Zielinski RJ, Roose SP, Devanand DP și colab.: Cardiovascular complications of ECT in depressed patients with cardiac disease, *Am J Psychiatry* 150(6):904-909, 1993.
48. Whalley B, Thompson DR, Taylor RS: Intervenții psihologice pentru boala coronariană: revizuire sistematică și meta-analiză Cochrane, *Int J Behav Med* 21(1):109-121, 2014.
49. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M și colab.: Efectele tratării depresiei și a sprijinului social scăzut perceput asupra evenimentelor clinice după infarctul miocardic: studiul randomizat Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH), *JAMA* 289(23):3106-3116, 2003.
50. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM și colab.: Tratamentul cu sertralina al depresiei majore la pacienții cu IM acut sau angină instabilă, *JAMA* 288(6):701-709, 2002.
51. van Melle JP, de Jonge P, Honig A și colab.: Efectele tratamentului antidepresiv după infarctul miocardic, *Br J Psychiatry* 190:460-466, 2007.
52. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.: Rezultate acute și pe termen lung la pacienții depresivi care necesită unul sau mai mulți pași de tratament: un raport STAR*D, *Am J Psychiatry* 163(11):1905-1917, 2006.
53. Freedland KE, Skala JA, Carney RM și colab.: Tratamentul depresiei după intervenția chirurgicală de bypass coronarian: un studiu controlat randomizat, *Arch Gen Psychiatry* 66(4):387-396, 2009.
54. Huffman JC, Mastroianni CA, Sowden G și colab.: Impactul unui program de management al îngrijirii depresiei pentru pacienții cardiaci spitalizați, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4(2):198-205, 2011.
55. Burg MM, Lesperance F, Rieckmann N, și colab.: Tratarea simptomelor depresive persistente la pacienții post-SCA: proiectul COPES, trial controlat randomizat de fază I, *Contemp Clin Trials* 29(2): 231-240, 2007.
56. Whang W, Burg MM, Carney RM și colab.: Design și date de referință din avangarda Comparării intervențiilor depresiei după sindromul coronarian acut (CODIACS) studiu controlat randomizat, *Contemp Clin Trials* 33(5):1003-1010, 2012.
57. Davidson KW, Bigger JT, Burg MM și colab.: Tratament centralizat, în trepte, bazat pe preferințele pacientului pentru pacienți cu depresie post-acută a sindromului coronarian: CODIACS vanguard randomized controlled trial, *JAMA Intern Med* 173(11):997-1004, 2013.
58. Whang W, Davidson KW: Este timpul să tratăm depresia la pacienții cu boli cardiovasculare? *Circulație* 120(2):99-100, 2009.
59. Davidson KW, Kupfer DJ, Bigger JT și colab.: Evaluarea și tratamentul depresiei la pacienții cu boli cardiovasculare: Raportul grupului de lucru al National Heart, Lung and Blood Institute, *Psychosom Med* 68(5):645-650, 2006.
60. Rumsfeld JS, Ho PM: Depresie și boli cardiovasculare: un apel pentru recunoaștere, *Circulation* 111(3):250-253, 2005.
61. Liu SS, Ziegelstein RC: Depresia la pacienții cu boli de inimă: cazul pentru mai multe studii, *Future Cardiol* 6(4):547-556, 2010.

62. Lattanzio F, Cherubini A, Furneri G și colab.: Tratamentul cu sertralină pentru depresie asociată cu sindroame coronariene acute: o analiză a costurilor din punctul de vedere al sistemului italian de asistență medicală, *Aging Clin Exp Res* 20(1):76-80, 2008.
63. Gilbody S, House AO, Sheldon TA: Screening and case finding instruments for depression, *Cochrane Database Syst Rev* (4), 2005, CD002792.
64. Gilbody S, Sheldon T, Casa A: Instrumente de screening și de identificare a cazurilor pentru depresie: o meta analiză, *CMAJ* 178(8):997-1003, 2008.
65. Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, et al.: The cost-utility of screening for depression in primary care, *Ann Intern Med* 134(5):345-360, 2001.
66. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, și colab.: Studiu controlat randomizat al terapiei cognitiv-comportamentale față de tratamentul standard pentru a preveni evenimentele cardiovasculare recurente la pacienții cu boală coronariană: Prevenirea secundară în Proiectul de asistență medicală primară din Uppsala (SUPRIM), *Arch Intern Med* 171(2):134-140, 2011.
67. Schneider RH, Grim CE, Rainforth MV și colab.: Reducerea stresului în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare: studiu randomizat, controlat de meditație transcendențială și educație pentru sănătate la negri, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5(6):750-758, 2012.
68. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J: Tratamentul psihologic al pacienților cardiaci: o meta-analiză, *Eur Heart J* 28(24):2972-2984, 2007.
69. Screeningul pentru depresie la adulți: declarație de recomandare a grupului de lucru al serviciilor preventive din SUA, *Ann Intern Med* 151(11):784-792, 2009.
70. Ghidul AAFP pentru detectarea și gestionarea depresiei post-infarkt miocardic, *Ann Fam Med* 7(1):71-79, 2009.
71. Shemesh E, Annunziato RA, Rubinstein D și colab.: Screening for depression and suicidality in patients with cardiovascular diseases, *Am J Cardiol* 104(9):1194-1197, 2009.
72. van Melle JP, Verbeek DE, van den Berg MP, și colab.: Beta-blocante și depresie după infarctul miocardic: un studiu prospectiv multicentric, *J Am Coll Cardiol* 48(11):2209-2214, 2006.
73. Hoogwegt MT, Kupper N, Theuns DAMJ și colab.: Terapia beta-blocante nu este asociată cu simptome de depresie și anxietate la pacienții care primesc un defibrilator cardioverter implantabil, *Europace* 14(1):74-80, 2012.
74. Batters LC, Pedersen SS, Oemrawsingh RM și colab.: Terapia cu beta-blocante este asociată cu simptome depresive reduse la 12 luni după intervenția coronariană percutanată, *J Affect Disord* 136(3):751-757, 2011.
75. Unutzer J, Katon W, Callahan CM, și colab.: Managementul colaborativ al îngrijirii depresiei la sfârșitul vieții în mediul de îngrijire primară: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 288(22):2836-2845, 2002.
76. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L și colab.: Îngrijirea îmbunătățită a depresiei pentru pacienții cu sindrom coronarian acut și simptome depresive persistente: studii de evaluare psihosocială coronariană, studiu controlat randomizat, *Arch Intern Med* 170(7):600-608, 2010.
77. Raue PJ, Schulberg HC, Heo M, și colab.: Preferințele pacientului pentru tratamentul depresiei și inițierea, aderența și rezultatul: un studiu randomizat de îngrijire primară, *Psychiatr Serv* 60(3):337-343, 2009.
78. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB și colab.: Antidepresive cu inhibitori ai recaptării serotoninei și sângerări anormale: o revizuire pentru medici și o reconsiderare a mecanismelor, *J Clin Psychiatry* 71(12):1565-1575, 2010.
79. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG și colab.: O revizuire critică a sângerării asociate cu inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei: echilibrarea riscului de a trata pacienții infectați cu hepatita C, *J Clin Psychiatry* 64(12):1502-1510, 2003.
80. Yuan Y, Tsoi K, Hunt RH: Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și risc de sângerare gastrointestinală superioară: confuzie sau confuzie? *Am J Med* 119(9):719-727, 2006.
81. Hauta-Aho M, Tirkkonen T, Vahlberg T, și colab.: Efectul interacțiunilor medicamentoase asupra riscului de sângerare asociat cu terapia cu warfarină la pacienții spitalizați, *Ann Med* 41(8):619-628, 2009.
82. Sansone RA, Sansone LA: Warfarină și antidepresive: fericire fără hemoragie, *Psihiatrie* 6(7):24-29, 2009.
83. Kim DH, Daskalakis C, Whellan DJ și colab.: Siguranța inhibitorului selectiv al recaptării serotoninei la adulții supuși greiei de bypass coronarian, *Am J Cardiol* 103(10):1391-1395, 2009.
84. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H și colab.: Riscul de sângerare asociat cu utilizarea combinată a -inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei și a terapiei antiplachetare după infarct miocardic acut, *CMAJ* 183(16):1835-1843, 2011.
85. Geddes JR, Carney SM, Davies C și colab.: Prevenirea recidivelor cu tratament medicamentos antidepresiv în tulburările depresive: o revizuire sistematică, *Lancet* 361(9358):653-661, 2003.

INTRODUCERE, 412

TERAPIA MEDICAMENTE, 412

Inhibitori tardivi ai curentului de sodiu, 412

Inhibitori parțiali de oxidare a acizilor grași, 416

Donatori de oxid nitric, 417

I(f) Inhibitori de curent, 418

Agenți farmacologici diverși, 418

TERAPIILE INTERVENȚIONALE, 419

Ocluzii totale cronice, 419

Reducerea sinusului coronarian, 420

Angiogeneza terapeutică, 421

Neuromodulație, 422

Stimularea măduvei spinării, 422

INDUS DE STRES MENTAL

ISCHEMIA MIOCARDICĂ, 423

ANGINĂ VASOSPASTICĂ

REFRACTARE, 424

ANGINA REFRACTARĂ LA PACIENȚI CU

DISFUNȚIE MICROVASCULARĂ

CORONARĂ, 425

TERAPII NEINVAZIVE, 425

Terapia cu unde de șoc extracorporală, 425

Contrapulsatie externa imbunatatita, 426

Reabilitare cardiacă, 426

CUM SĂ ABORDAȚI PACIENȚII CU

ANGINA REFRACTARĂ, 426

REFERINȚE, 428

INTRODUCERE

Angina este în primul rând un semnal de durere care provine din inimă pentru a ajunge la creier. De obicei, angina este declanșată de ischemia miocardică. Pe lângă boala coronariană (CAD) avansată, disfuncția microvasculară și angina pectorală vasospastică sunt etiologii bine descrise ale ischemiei miocardice rezistente la terapia medicală (Fig. 27.1). Angina este adesea simplificată ca simpla reflectare a ischemiei miocardice care rezultă dintr-un dezechilibru între cererea și oferta de oxigen (Fig. 27.2). Cu toate acestea, corelația slabă dintre angina pectorală și amploarea bolii coronariene sugerează că există mai mult decât stenoze coronare epicardice fixe și deprivare de oxigen la angina refractară. Angina devine refractară atunci când funcțiile neurologice, psihogenice sau mitocondriale defectuoase se suprapun cu ischemia tisulară pentru a menține sau intensifica în mod inadecvat un sindrom de durere cardiacă persistentă. Anginele refractare nu reprezintă, prin urmare, o singură boală, ci mai degrabă un mozaic de diferite disfuncții sistemice. Succesul în tratamentul anginei refractare este puțin probabil să fie obținut doar prin abordarea ischemiei miocardice. În schimb, tratamentul contemporan al anginei refractare se adresează, de asemenea, în mod specific componentelor neurogene, psihogene și mitocondriale ale anginei și durerii cardiace (Fig. 27.3).

Angina poate fi considerată refractară din mai multe motive. Angina refractară este o interacțiune complexă între simptomele, perfuzia miocardică și anatomia coronariană (Fig. 27.4). În unele cazuri, pacienții cu CAD avansat, nepotriviti pentru revascularizare, vor prezenta angină persistentă în ciuda dozelor optime de p -blocante, blocante ale canalelor de calciu (CCB) și nitrați cu acțiune prelungită. ¹ În alte cazuri, angina pectorală cauzată de disfuncția microvasculară sau vasospasmul poate rămâne nerecunoscută înainte ca în cele din urmă să se stabilească un diagnostic adecvat și să fie implementat un tratament adecvat. Numai în America de Nord, se estimează că până la 500.000 de canadieni și peste 1,8 milioane de americani au angină refractară. ² În Europa și Statele Unite, se estimează că între 5% și 15% dintre pacienții supuși cateterismului cardiac au angină refractară. ³⁻⁴ În timp ce ratele anuale de mortalitate în rândul pacienților cu angină refractară variază între 2% și 4%, ⁵ ratele obiectivelor ischemice (infarct miocardic [IM], accident vascular cerebral, reinterne cardiovasculare și revascularizare) sunt de aproximativ 50% în cei 3 ani de la diagnostic. ^{5a} Managementul anginei refractare este o provocare, dar afecțiunea este insuficient studiată și insuficient acoperită de

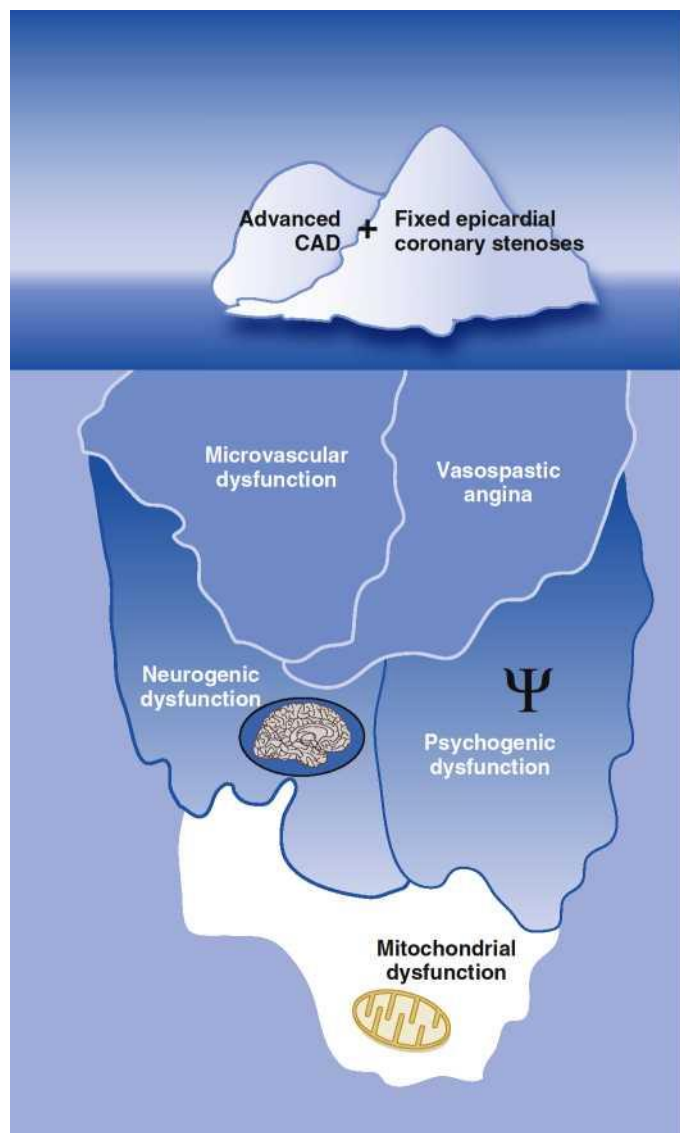
ghidurile naționale de practică. În această revizuire, discutăm despre tratamentele farmacologice, neinvazive și intervenționale ale anginei refractare în contextul inovațiilor trecute, prezente și viitoare care ar putea influența modul în care tratăm angina refractară pentru anii următori.

TERAPIA MEDICAMENTE

Abordarea anginei refractare variază în diferite regiuni ale lumii, reflectând cultura locală de reglementare, organizațională și financiară. ⁶ Alegerea unui medicament adițional atunci când simptomele persistă în ciuda p -blocantelor, CCB sau nitraților cu acțiune prelungită poate părea empiric, dar sunt disponibile câteva principii pentru a ghida alegerea unui nou medicament, cum ar fi tensiunea arterială (TA) și frecvența cardiacă, lipsa toleranței la nitrați și sistemul prezumtiv defect responsabil pentru angina pectorală refractară. Într-o revizuire sistematică și o meta-analiză din 2015, Belsey și colab. a studiat eficacitatea relativă a adăugării de ranolazină, trimetazidină sau ivabradină la pacienții cu angină pectorală, în ciuda tratamentului cu p -blocante sau CCB (nu a fost disponibil niciun studiu comparativ pentru nicorandil) ⁶ (Fig. 27.5). Rezultatele sugerează că adăugarea de ranolazină, trimetazidină sau ivabradină poate întârzia pragul ischemic și îmbunătățește controlul anginei pectorale. Utilizarea terapiei tradiționale – p -blocante, nitrați și CCB – a fost revizuită elegant de Husted și Ohman ⁷ (vezi și capitoul 20). Această secțiune se va concentra pe dovezile care susțin utilizarea medicamentelor antianginoase suplimentare la pacienții cu angină refractară.

Inhibitori tardivi ai curentului de sodiu

Tradiția de a trata angina pectorală cu inhibitori de sodiu tardiv (Na) datează din anii 1960, când amiodarona a fost utilizată în Europa. ^{8,9} În zilele noastre, amiodarona este un aliat anecdotic folosit pentru angina pectorală refractară. ¹⁰ Ranolazina, un alt inhibitor tardiv al curentului de Na, a fost studiată pe larg pentru angina stabilă cu CAD obstructivă și este considerată în anumite regiuni ale lumii a fi la egalitate cu nitrații cu acțiune prelungită, ivabradina sau nicorandil ca tratament de linia a doua după p -blocante sau CCB nondihidropiridină. ¹¹ Ranolazina este



SMOCHIN. 27.1 Anginele refractare. Boala coronariană avansată cauzată de stenoze epicardice fixe este etiologia cel mai frecvent recunoscută pentru angina pectorală refractară, dar disfuncția microvasculară și vasospasmul coronarian pot duce, de asemenea, la ischemie miocardică severă. Disfuncțiile neurogenice, psihogene și mitocondriale se pot suprapune cu aceste substraturi ischemice pentru a declanșa sau a intensifica semnalul durerii cardiace observat în angina refractară. CAD, boala coronariană.

potrivit pentru pacienții cu simptome persistente în ciuda dozelor maxime tolerabile de agenți antianginosi de primă linie, deoarece efectul său anti-ischemic nu este legat de frecvența cardiacă sau scăderea sistemică a TA. Motivul pentru care ranolazina este eficientă este dezbătut, dar probabil implică un cuplaj îmbunătățit excitație-contrație la nivel ventricular și/sau o utilizare îmbunătățită a oxigenului la nivel mitocondrial.¹² În inima bolnavă, influxul exagerat de Na^+ și calciu (Ca^{2+}) în miocite afectează relaxarea, ceea ce crește rigiditatea diastolică și generează ischemie prin prevenirea perfuziei ventriculare adecvate. Ranolazina inhibă curentul tardiv de sodiu din cardiomiocite și previne acumularea ionilor de Na^+ în miocite,¹³ care în schimb determină schimbătorul de sodiu/calciu să elimine calciu în afara miocitelor pentru a îmbunătăți relaxarea diastolică și perfuzia coronariană.¹⁴ În modelele experimentale, ranolazina inhibă, de asemenea, p^- oxidarea acizilor grași din mitocondrii.¹² Această inhibare favorizează oxidarea glucozei, care necesită mai puțin oxigen pentru a produce cantități similare de adenosin trifosfat (ATP).¹⁵

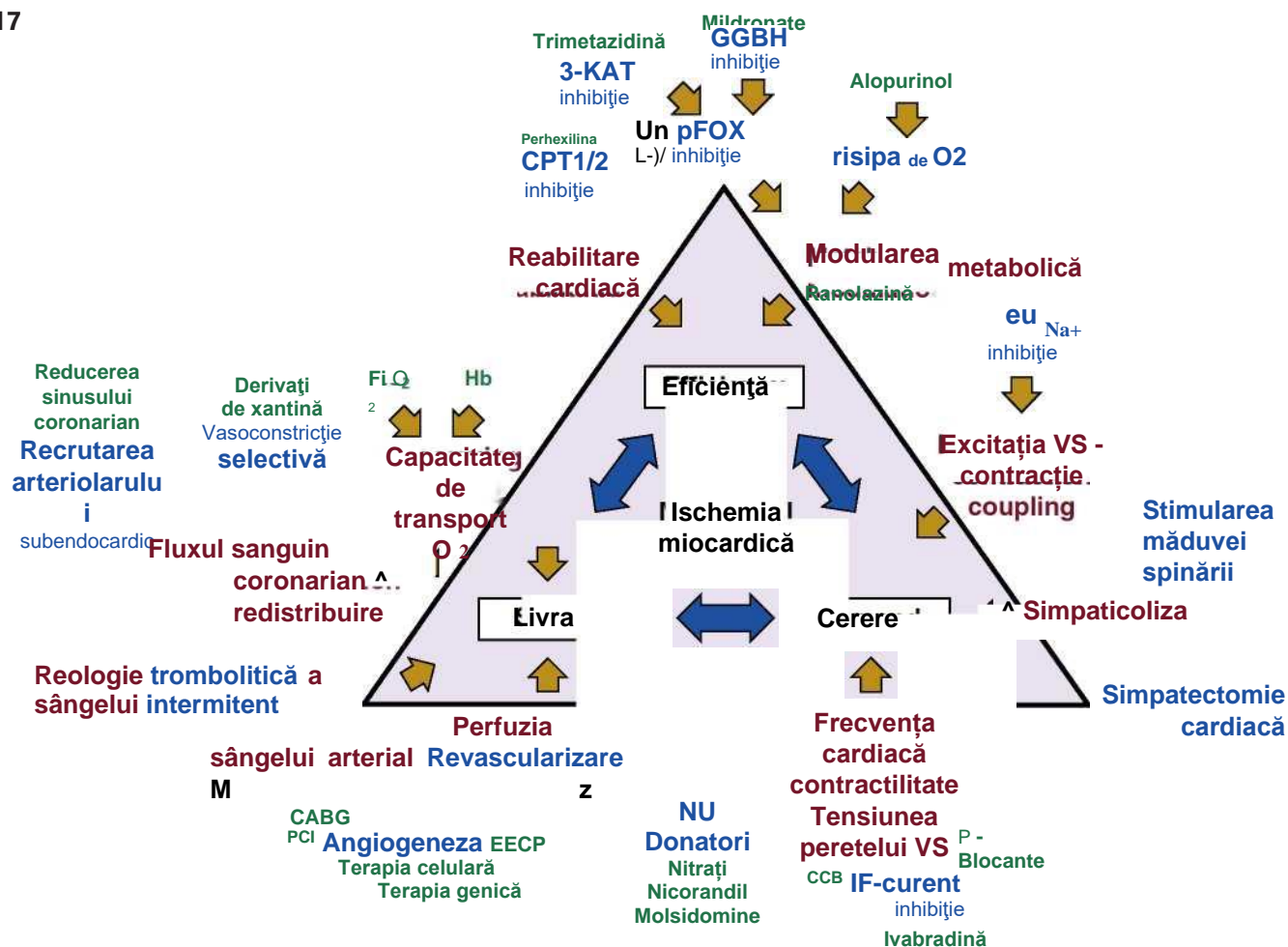
Ranolazina îmbunătățește durata totală a efortului și crește

pragul ischemic la pacienții cu angină cronică stabilă. În studiul de evaluare a combinației de ranolazină în angina pectorală stabilă (CARISA),¹⁶ ranolazina (750 mg sau 1000 mg timp de 12 săptămâni) în comparație cu un placebo pe lângă amlodipină, atenolol sau diltiazem a crescut durata totală a efortului și timpii până la angină și ischemie (depresie de 1 mm a segmentului ST). Ranolazina a scăzut angina pectorală (cu aproximativ un episod pe săptămână) și a redus utilizarea nitroglicerinei. Rezultate similare au fost observate în studiul Eficacitatea ranolazinei în angina cronică (ERICA), în care la amlodipină a fost adăugată ranolazină (500 mg de două ori pe zi) sau placebo timp de 1 săptămână, urmată de ranolazină (1000 mg de două ori pe zi) sau placebo timp de 6 săptămâni.¹⁷ În studiul privind evaluarea diabetului de tip 2 a ranolazinei la subiecții cu angină cronică stabilă (TERISA),¹⁸ pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și angină persistentă, în ciuda unuia sau două medicamente antianginoase, au prezentat mai puține episoade de angină pe săptămână comparativ cu placebo (3,8 vs. 4,3 episoade; $p < 0,01$) și au consumat mai puțină nitroglicerină sublinguală (1,7 vs. 2,1 doze; $p < 0,01$).

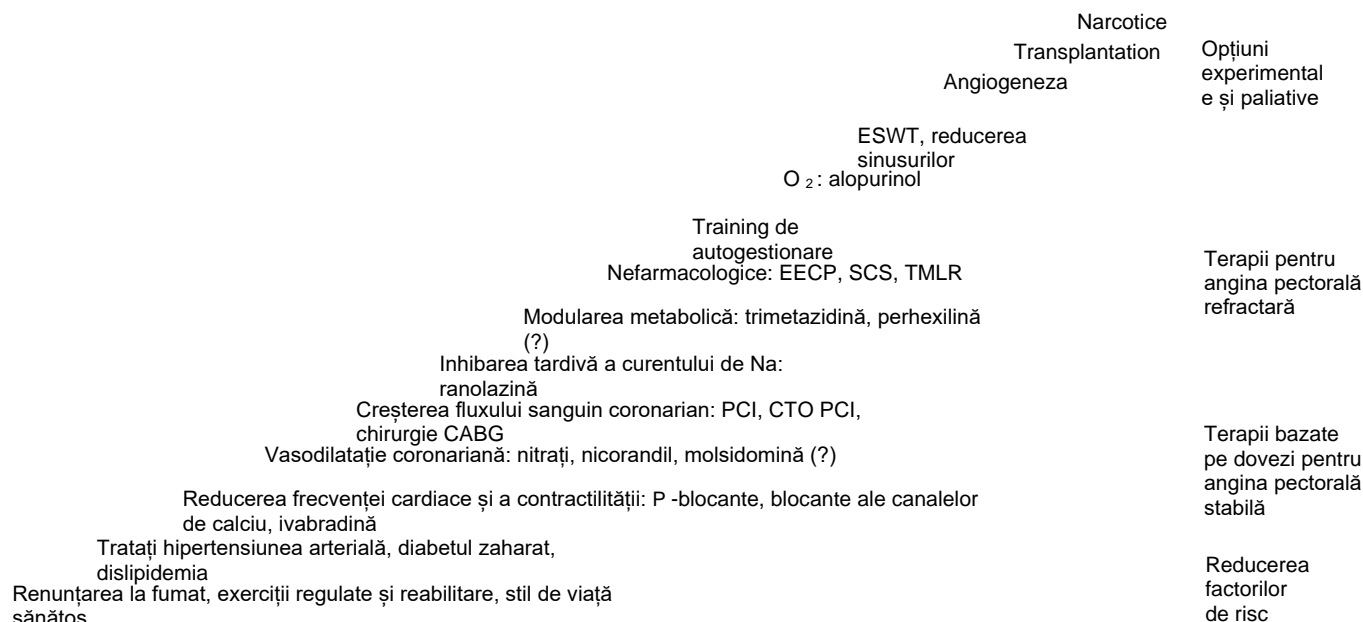
Într-o analiză post-hoc de subgrup a studiului privind eficiența metabolică cu ranolazină pentru mai puțină ischemie în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST (MER-LIN-TIMI 36),¹⁹ 3565 de participanți care au avut antecedente de angină pectorală cronică înainte de sindromul coronarian acut index au experimentat o reducere semnificativă a obiectivului principal (moarte cardiovasculară, IM și ischemie recurentă) cu ranolazină comparativ cu placebo (raportul de risc [HR], 0,86; interval de încredere 95% [IC], 0,70;-0,75;-0,75 $p = 0,09$). Această reducere a fost determinată în principal de o scădere a numărului de episoade ischemice recurente (HR, 0,78; 95% CI, 0,67-0,91; $p < 0,01$). Rezultate similare au fost observate atunci când analiza a fost limitată la pacienții cu antecedente de angină moderată până la severă înainte de înrolare (HR, 0,75; 95% CI, 0,63-0,91; $p < 0,01$), dar ranolazina nu a avut niciun impact asupra apariției decesului cardiovascular sau a IM. Acest efect antiischemic a persistat într-o analiză de reper de 30 de zile, timp de până la un an (HR, 0,80; 95% CI, 0,67-0,96; $p = 0,02$). De remarcat, pacienții din acest substudiu au fost tratați cu 2,9 agenți antianginosi în medie pe întreaga durată a urmăririi.

Rezultatele favorabile observate în analiza subgrupului MERLIN au alimentat entuziasmul pentru Ranolazină la pacienții cu revascularizare incompletă după studiul de intervenție coronariană percutanată (PCI) (RIVER-PCI),²⁰ care a evaluat dacă ranolazina 1000 mg de două ori pe zi a fost superioară față de placebo la 2651 de participanți cu antecedente de angină pectorală cronică și revascularizare incompletă post-PCI (leziuni reziduale cu stenoză de diametru $> 50\%$ în artera coronariană mare) pentru a preveni apariția spitalizării determinate de ischemie, cu sau fără revascularizare. Pe o perioadă mediană de 643 de zile, obiectivul principal a avut loc la 345 de participanți (26%) alocați la ranolazină față de 364 de participanți (28%) alocați la placebo (HR, 0,95; 95% CI, 0,82-1,10; $p = 0,48$). De notat, efectul de tratament al ranolazinei pentru obiectivul principal a rămas același la participanții care au prescris două până la trei medicamente anti-ischemice, cum ar fi p^- blocante, CCB sau nitrați cu acțiune prelungită (HR, 1,04; 95% CI, 0,82-1,32; p interacțiune = 0,36). O analiză de subgrup de siguranță a sugerat că pacienții cu vârsta peste 75 de ani au prezentat rate mai mari de evenimente cardiovasculare adverse majore (MACE) atunci când au primit ranolazină, comparativ cu placebo. La această populație, ranolazina nu a oferit niciun beneficiu suplimentar calității vieții legate de angina pectorală în

comparație cu placebo, ^{21.} pe măsură ce calitatea vieții s-a îmbunătățit

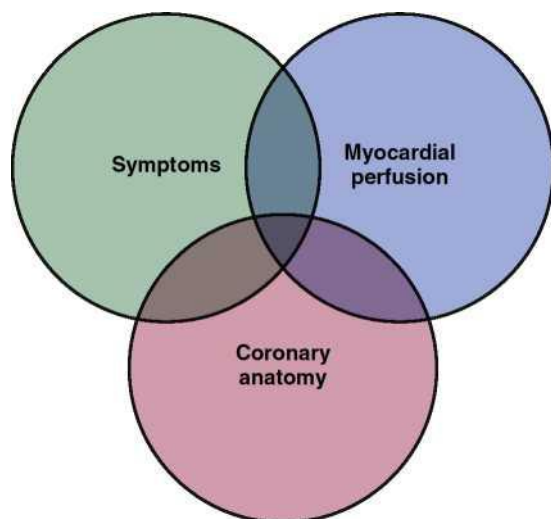


SMOCHIN. 27.2 Principiile terapeutice ale ischemiei miocardice. Odată descrisă ca un simplu dezechilibru între cererea și oferta de oxigen, ischemia miocardică este acum înțeleasă ca rezultând dintr-o utilizare ineficientă a oxigenului și a metabolizilor în miocardul bolnav. Principiile terapeutice (reprezentate cu roșu) au fost testate în angina pectorală refractară cu succes variabil, în speranța de a crește aprovizionarea cu oxigen, de a reduce cererea și de a îmbunătăți eficiența. Mecanismele specifice de acțiune și tratamentele sunt reprezentate în *albastru*, respectiv *verde*. CABG, Grefă de bypass coronarian; CCB, blocant al canalelor de calciu; CPT1/2, carnitin O-palmitoiltransferaza 1 și 2; EECP, contrapulsare externă îmbunătățită; FiO₂, fracțiune de oxigen inspirat; GGBH, γ-butirotetina hidroxilază; Hb, hemoglobină; 3-KAT, 3-cetoacil-CoA tiolază mitocondrială cu lanț lung; VS, ventriculul stâng; NO, oxid nitric; PCI, intervenție coronariană percutanată; pFOX, oxidare parțială a acizilor grași.



SMOCHIN. 27.3 Opțiuni de tratament pentru angina pectorală refractară. Tratamentul anginei refractare începe cu managementul factorilor de risc (pași galbeni) și punerea în aplicare a terapiei bazate pe dovezi pentru angina pectorală stabilă cronică (pași roz). Opțiunile disponibile pentru angina pectorală refractară includ terapii și dispozitive medicale (trepte verzi). Pașii *albastru* și *portocaliu* afișează opțiuni experimentale și paliative, care ar trebui luate în considerare după ce au fost încercate opțiuni inferioare. CABG, Grefă de bypass coronarian; CTO, ocluzie totală cronică; EECP, contrapulsare externă îmbunătățită; ESWT, terapia cu unde de șoc extracorporeală; PCI, intervenție coronariană percutanată; SCS, stimularea măduvei spinării; TMLR, revascularizare cu laser transmiocardic. (Retipărit de la Henry TD, Satran D, Jolicoeur EM. *Tratamentul anginei refractare la pacienții neadevătați pentru revascularizare*. Nat Rev Cardiol. 2014;11:78-95, prin amabilitatea Nature Publishing Group.)

drastic în ambele grupuri după PCI. În general, pacienții înscrși în RIVER-PCI au avut o sarcină scăzută a anginei la momentul inițial și la urmărire, lăsând puțin loc pentru cuantificarea unei îmbunătățiri, odată ce efectul indicelui PCI și regresia la media²² au fost luate în considerare.



SMOCHIN. 27.4 Angina refractară este o interacțiune complexă între simptome, perfuzia miocardică și anatomia coronariană.

Ranolazina a fost asociată cu rezultate favorabile în mici studii pilot ale anginei microvasculare,²³⁻²⁴ și s-a emis ipoteza că ranolazina ar putea îmbunătăți fluxul coronarian regional în zonele de ischemie miocardică.²⁵ Bairey Merz și colab. (2016) au raportat rezultatele unui studiu efectuat la participanți cu disfuncție microvasculară, dar fără CAD obstructivă, care au fost randomizați fie la 500 până la 1000 mg ranolazină orală pe termen scurt de două ori pe zi timp de 2 săptămâni sau placebo, apoi au trecut la brațul de tratament alternativ.²⁶ Majoritatea pacienților au fost femei tratate cu cel puțin un medicament antianginos, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și statine, iar toți participanții au prezentat simptome legate de ischemia miocardică. Comparativ cu placebo, ranolazina nu a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții asociată anginei (măsurată prin Seattle Angina Questionnaire [SAQ]). Într-un substudiu mecanicist, ranolazina nu a reușit să îmbunătățească indicele de rezervă de perfuzie miocardică (MPRI) măsurat prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă. O descoperire interesantă a fost că modificarea MPRI s-a corelat cu modificarea scorului SAQ, sugerând că o modulare a disfuncției microvasculare ar putea duce la o nouă cale terapeutică la pacienții cu angină refractară. Rezultatele suboptime la pacienții revascularizați incomplet și la cei cu boală microvasculară ar putea fi o barieră în calea utilizării pe scară largă a ranolazinei în această populație.

ETT: Timp total. Diferența medie standardizată. Model de efecte aleatorii

Studiu	N monoterapie	N terapie duală	SMD (95% CI)
--------	---------------	-----------------	--------------

Ranolazină adăugată la BB sau CCB

Președintele a	269	279	0,21 (0,20; 0,22)
Președintele b	269	275	0,20 (0,18; 0,21)
Combinat	538	554	0,20 (0,19; 0,21)

Test pentru eterogenitate: $Q = 1,7$; $\text{Chi}^2 = 0,20$; $I^2 = 39,9\%$
 Test pentru efect: $\text{SMD} = 0,20$; $95\% \text{ CI} = 0,19-0,21$; $p < 0,0001$

Trimetazidină adăugată la BB sau CCB

Chazov	87	90	0,31 (0,26; 0,35)
Szwed	168	179	0,21 (0,19; 0,23)
Danchin a	653	654	0,07 (0,07; 0,08)
Danchin b	653	655	0,05 (0,05; 0,06)
Manganda	32	32	-0,04 (-0,16; 0,08)
Sellier	106	117	-0,07 (-0,11; -0,04)
Percepe	35	32	-0,31 (-0,43; 0,19)
Combinat	1734	1759	0,06 (0,02; 0,11)

Test pentru eterogenitate: $Q = 395$; $\text{Chi}^2 < 0,0001$; $I^2 = 98,5\%$
 Test pentru efect: $\text{SMD} = 0,06$; $95\% \text{ CI} = 0,02-0,11$; $p = 0,006$

Ivabradină adăugată la BB

Tardif	440	449	0,10 (0,09; 0,11)
--------	-----	-----	-------------------

Efectul testului: $\text{SMD} = 0,10$; $95\% \text{ CI} = 0,09-0,11$; $p < 0,0001$

-0,50 -0,30 -0,10 0,10 0,30 0,50 0,70 0,90
 Favors monotherapy Favors dual therapy

SMOCHIN. 27.5 Eficacitatea relativă a ranolazinei, trimetazidinei și ivabradinei ca terapie suplimentară pe durata totală a efortului la pacienții cu angină pectorală stabilă. Durata totală a exercițiului la testul pe banda de alergare. Datele prezentate ca diferență de medie standardizată cu un model cu efecte aleatorii. BB, [3-Blocant; CCB, blocant al canalelor de calciu; CI, interval de încredere; ETT, test de efort pe banda de alergare; N, număr; SMD, diferența medie standardizată. (Modificat din Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Eficacitatea relativă a medicamentelor antianginoase utilizate ca terapie suplimentară la pacienții cu angină stabilă: o revizuire sistematică și meta-analiză. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:837-848.)

Datorită interacțiunii farmacologice, ranolazina nu trebuie utilizată concomitent cu CCB nondihidropiridine, ketoconazol sau antibiotice macrolide.

Inhibitori parțiali de oxidare a acizilor grași

Trimetazidină

Trimetazidina (TMZ) este frecvent prezentată ca tipul arhe al inhibitorilor de oxidare parțială a acizilor grași (pFOX). Se propune ca TMZ să moduleze metabolismul mitocondrial prin blocarea 3-cetoacil-CoA tiolazei (KAT), o enzimă cheie în p-oxidarea acizilor grași.²⁷ Se crede că această blocare schimbă utilizarea substratului mitocondrial către glicoliză, care necesită cu 10% până la 15% mai puțin oxigen decât oxidarea acizilor grași pentru a produce aceeași energie. O inhibare parțială a oxidării acizilor grași are potențialul de a preveni acumularea intracelulară de lactat și protone, ambele fiind asociate cu -cuplarea afectată contracție-relaxare în miocitele ischemice.²⁸ Deși atrăgător, acest mecanism de acțiune prezumtiv este -contestat de dovezile care sugerează că TMZ nu modifică oxidarea substratului metabolic în mitocondriile cardiace umane, ci acționează mai degrabă printr-un mecanism intracardiac neidentificat,²⁹ posibil implicând calea de semnalizare protein kinaza activată de adenosin monofosfat (AMP) (AMPK) și -kinaza legată de semnal extracelular (ERK)³⁰ și activarea proteinei kinazei activate de mitogen p38 și a semnalizării Akt.³¹

În studiul TRIMetazidină în Polonia (TRIMPOL II),³² 426 de participanți cu CAD stabil și un test de stres anormal pe banda de rulare, în ciuda dozei de 50 mg metoprolol de două ori pe zi, au fost randomizați fie la TMZ (20 mg de trei ori pe zi timp de 12 săptămâni) fie la placebo. TMZ a îmbunătățit semnificativ timpul până la deprimarea segmentului ST comparativ cu placebo (+ 86 s vs. + 24 s; $p < 0,01$). De asemenea, TMZ a redus numărul săptămânal de angină pectorală (- 1,9 episoade vs. - 0,9 episoade; $p < 0,01$).

Într-o meta-analiză recentă a 1628 de participanți implicați în 13 studii randomizate din 1997 până în 2013, TMZ, în plus față de medicația antianginoasă, s-a dovedit a fi superior medicamentelor antianginoase la reducerea numărului săptămânal de angină (diferența medie ponderată [DMP] = -0,95 episod; 95,3% IC, episod -1,3% $p < 0,001$), utilizarea săptămânală a nitroglicerinei (DMP = -0,98; IC 95%, -1,44 până la -0,52; $p < 0,001$) și timpul până la depresia de 1 mm a segmentului ST (DMP = 0,30; IC 95%, 0,17 până la -0,401 $p < 0,040$; 0,001). De notat, doar patru dintre studiile incluse în analizele grupate au fost orb în mod corespunzător. Aceste rezultate contrazic o meta-analiză anterioară care nu a detectat niciun beneficiu.³³ Important, TMZ nu a fost asociat cu o reducere a mortalității sau a evenimentelor cardiovasculare.³³ TMZ este asociat cu reacții adverse extrapiramidale, cum ar fi sindromul picioarelor nelinistite și parkinsonismul.³⁴

Pe scurt, datele care susțin utilizarea TMZ sunt conflictuale și sunt necesare studii clinice suplimentare. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a restricționat utilizarea TMZ ca terapie suplimentară pentru pacienții care rămân simptomatici -sau care sunt intoleranți la tratamentele antianginoase de primă linie. Eficacitatea și siguranța trimetazidinei la pacienții cu angină pectorală care au fost tratați prin studiul cu intervenție coronariană percutanată (ATPCI) (Număr EudraCT: 2010-022134-89) examinează eficacitatea TMZ la pacienții cu angină post-PCI. Rezultatele acestui studiu amplu sunt așteptate în 2017.

Maleat de perhexilină

Perhexilina este unul dintre cele mai vechi medicamente antianginoase cunoscute și a fost studiat pe larg în anii 1970 înainte ca p-blocantele și CCB-urile să devină terapii obișnuite.^{35,36} În ciuda eficacității sale aparente, perhexilina a fost eliminată de pe piață în mai multe țări din cauza cazurilor de hepatotoxicitate și neurotoxicitate cu terapia cronică,³⁷ explicată în principal prin acumularea medicamentului în metabolizatorii lenți ai CYP2D6.³⁸⁻⁴¹

Perhexilina este un inhibitor pFOX care modulează -metabolismul mitocondrial prin inhibarea enzimelor carnitină O-palmitoiltransferaza (CPT) 1 și 2, care sunt responsabile de transferul acizilor grași liberi din citosol la mitocondrii.⁴² Aceste efecte sunt sistemice și nu se limitează la inimă. Similar cu TMZ, se crede că perhexilina schimbă utilizarea substratului mitocondrial către oxidarea glucozei, care este mai eficientă din punct de vedere energetic, deoarece necesită mai puțin oxigen pentru a produce aceeași cantitate de ATP.⁴² Pe baza modelului stoichiometric, ar fi de așteptat o creștere de aproximativ 11% până la 13% a eficienței oxigenului prin blocarea completă a metabolismului acizilor grași în favoarea unui metabolism exclusiv al carbohidraților.⁴³ În practică, s-a raportat că o oxidare predominantă a carbohidraților mitocondriali este cu cel puțin 30% până la 40% mai eficientă decât oxidarea acizilor grași liberi.⁴⁴ Studiile metabolice la animale sugerează că perhexilina poate, de asemenea, favoriza absorbția lactatului și a aminoacizilor de către inimă.⁴⁵ Perhexilina este, de asemenea, un CCB slab de tip L,⁴⁶ un blocant al canalelor de sodiu,⁴⁷ și un vasodilatator, dar aceste posibile proprietăți antianginoase nu au fost niciodată pe deplin delimitate.⁴⁸

Într-o revizuire sistematică care a numărat 26 de studii mici, randomizate, în mare parte cross-over, dublu-orb, controlate și 696 de participanți, monoterapia cu perhexilină a fost asociată cu o reducere consistentă a frecvenței atacurilor de angină și a consumului de nitroglicerină,⁴⁹ deși au existat îngrijorări cu privire la calitatea raportării studiilor disponibile. Într-un studiu mic, dublu-orb, controlat, încrucișat ($n = 17$ participanți), perhexilina a fost asociată cu o proporție mai mare (65%) de respondenți (măsurată printr-o reducere a anginei, măsurată într-un jurnal dedicat timp de 3 luni) în comparație cu placebo (18%, $p < 0,05$) la pacienții cu angină refractară, în ciuda combinației de nitrați, CC și p. De asemenea, toți pacienții și-au îmbunătățit performanța la un test de stres pe banda de alergare, în comparație cu niciunul atunci când au fost tratați cu placebo.⁵⁰ Cinci din 17 (29%) pacienți au prezentat reacții adverse semnificative în ciuda monitorizării concentrației plasmatice, inclusiv patru cazuri de ataxie tranzitorie. Rezultate similare au fost raportate la pacienții tratați cu p-blocare adecvată.⁵¹ De notat, puține studii au testat eficacitatea perhexilinei la doze considerate a fi sigure la majoritatea pacienților (100 până la 200 mg/zi). Într-o serie mare retrospectivă de 5 ani din două centre, perhexilina a fost asociată cu ameliorarea anginei la majoritatea pacienților cu simptome altfel refractare. Cu toate acestea, tratamentul a fost întrerupt la 20% dintre pacienți din cauza efectelor secundare sau din motive de siguranță, în ciuda monitorizării atentă a nivelului de medicamente terapeutice.⁵²

Monitorizarea terapeutică a plasmei deschide ușa administrării personalizate de perhexilină în cazuri selectate pentru a evita acumularea excesivă de medicament. Amețelile pe termen scurt, greața, vărsăturile, letargia și tremorurile sunt efecte adverse acute observate cu perhexilină. Perhexilina poate fi începută în siguranță la o doză de 100 mg de două ori pe zi și monitorizată la 1, 4 și 8 săptămâni pentru a menține concentrațiile plasmatice între 0,15 și 0,60 mg/L.⁵³ Perhexilina a fost asociată cu prelungirea ocazională a intervalului QT,⁵⁴ în

IV

special la pacienții cu mutații ale canalului K^+ (KCNQ1) și

vor fi necesare informații suplimentare privind siguranța înainte de a putea fi recomandată pe scară largă în practica clinică. Screeningul genetic al variantelor alelice asociate cu hidroxilarea lentă a citocromului P450 2D6 poate evita necesitatea monitorizării plasmei în viitor. ⁴⁰ Mutațiile CYP2D6 sunt prezente la 7% până la 10% dintre caucazieni față de 2% dintre afro-americieni și mai puțin de 1% în populațiile chineze și japoneze. Perhexilina este utilizată pentru angina pectorală refractară în Australia și Noua Zeelandă.

Mildronat

Mildronatul (mai bine cunoscut sub numele de meldonium) a atras recent multă atenție după suspendarea unui tenismen de rang înalt pentru dopaj. ⁵⁵ Mildronatul acționează indirect ca un inhibitor pFOX prin blocarea enzimei γ -butirotetain hidroxilază (GGBH), care catalizează biosinteza carnitinei. ⁵⁶ Carnitina este esențială pentru transferul acizilor grași cu lanț lung prin membrana interioară mitocondrială pentru oxidare și sinteza ATP. ⁵⁷ De asemenea, mildronatul inhibă activitatea carnitinei acetyltransferazei (CAT), o enzimă care reglează nivelul acetyl coenzimei A (acetyl-CoA) din mitocondrii, care joacă un rol cheie în mai multe aspecte ale metabolismului intermediar, inclusiv oxidarea acizilor grași liberi. În studiul de fază II de determinare a dozei MILSS (o îmbunătățire dependentă de doză a toleranței la efort la pacienții cu angină stabilă tratați cu mildronat), 512 pacienți cu angină cronică stabilă din clasa II-III a Societății Canadei de Cardiovasculare (CCS), în ciuda p -blocantelor (> 94%), nitraților cu acțiune prelungită (> 5%), au fost randomizați aleatoriu (> 5-0%) (> 70%) la orb. fie mildronat (una dintre cele patru doze: 100 mg, 300 mg, 1000 mg sau 3000 mg) sau placebo timp de 12 săptămâni. ⁵⁸ Mildronatul a dus la o îmbunătățire legată de doză a duratei totale a efortului, măsurată pe un ergometru standard pentru bicicletă. Pacienții cărora li sa administrat doza de 1000 mg (administrată sub formă de 500 mg de două ori pe zi) au obținut cel mai bun efect comparativ cu placebo ($+35,2 \pm 53,3$ s vs. $-7,1 \pm 81,8$ s, $p = 0,002$). Nu a fost observată nicio diferență semnificativă în ceea ce privește timpul până la debutul anginei pectorale între grupuri. Mildronatul a fost dezvoltat în fosta Uniune Sovietică pentru tratamentul IM și accident vascular cerebral și nu a fost niciodată aprobat în altă parte. Mildronatul este interesant din punct de vedere conceptual pentru angina pectorală refractară, dar există dovezi insuficiente pentru a susține utilizarea sa în practica clinică.

Donatori de oxid nitric

Nicorandil

Nicorandil este un vasodilatator coronarian cu proprietăți cardioprotectoare. ⁵⁹ Esterul de nicotinamidă-nitrat acționează ca un deschidere a canalului de potasiu sensibil la ATP (KATP) la nivel mitocondrial pentru a imita precondiționarea ischemică și pentru a pregăti miocitele împotriva leziunilor. ⁷ Similar cu nitrații cu acțiune prelungită, nicorandilul este un donator de oxid nitric (NO) care vasodilata direct arterele coronare. ⁶⁰ Spre deosebire de nitrați, nicorandilul nu afectează funcția endotelială și nu este asociat cu tahifilaxia și toleranța. ⁶¹ Pe lângă vasodilatație, unele dovezi sugerează că nicorandilul poate avea și o activitate analgezică intrinsecă și poate reduce răspunsul nociceptiv la angină. ⁶² De asemenea, nicorandilul poate îmbunătăți metabolismul acizilor grași miocardici. ⁶³ Din aceste motive, nicorandilul este atrăgător din punct de vedere conceptual la pacienții cu angină severă și CAD avansat și la pacienții cu angină vasospastică.

Nicorandil exercită efecte similare p -blocantelor, ⁶⁴⁻⁶⁵ nitrați cu acțiune lungă, ⁶⁶ și CCB ⁶⁷ la pacienții cu CAD stabilă fără alt

tratament de fond. Studiul Impact of Nicorandil in Angina (IONA) a comparat nicorandil cu placebo la 5126 de pacienți cu angina cronică în ciuda nitraților (87%), p -blocantelor (57%) sau CCB (55%). Nicorandil a redus apariția combinată a deceselor cardiovasculare, a infarctului miocardic nefatal sau a internărilor neplanificate la spital pentru dureri toracice (13,1% vs. 15,5%; $p = 0,02$) și a confirmat efectul cardioprotector al nicorandilului la pacienții cu BC. ⁶⁸ Din acest studiu, nu au fost raportate date cu privire la efectul nicorandilului asupra simptomelor anginei sau asupra calității vieții. La 6 luni, 29,6% dintre pacienții alocați nicorandilului și-au întrerupt medicamentul de studiu din cauza efectelor adverse, comparativ cu 19,5% la pacienții cărora li sa administrat placebo. Niciun studiu nu a descris încă meritul potențial al nicorandilului la pacienții cu angină refractară, în ciuda medicamentelor antianginoase clasice administrate la doza maximă tolerabilă. ⁶⁹

Ghidurile de practică ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) recomandă nicorandilul ca tratament de linia a doua - pentru ameliorarea anginei/ischemiei (indicație clasa IIa), la egalitate cu nitrații cu acțiune prelungită, ivabradina și ranolazina, în funcție de frecvența cardiacă, TA și toleranță. ¹¹ În mod surprinzător, nu au fost raportate studii care să descrie eficacitatea nicorandilului într-un rol suplimentar în angina pectorală. ⁶ Nicorandil este disponibil numai prin programele cu acces special conduse de agențiile de reglementare din Canada și Statele Unite. Ca și în cazul tuturor donatorilor NO, nicorandilul poate provoca dureri de cap și hipotensiune. Nu de puține ori, nicorandilul poate induce ulcerări orale, anale sau gastrointestinale, care de obicei dispar la întreruperea medicamentului. ⁷⁰

Molsidomină

Molsidomina este asemănătoare cu nitrații cu acțiune prelungită, atât în ceea ce privește mecanismul de acțiune, cât și eficacitatea ^{71, 72}. Molsidomina își atenuează efectul prin NO și crește perfuzia miocardică prin vasodilatarea sistemului arterial coronarian, ⁷³ și reduce cererea de oxigen prin creșterea capacității venoase periferice, a preîncărcării cardiace și a tensiunii peretelui. La fel ca nitrații cu acțiune prelungită, molsidomina ar putea fi, de asemenea, asociată cu filaxia tahică și toleranța. ⁷²

Molsidomina nu a fost testată în angina pectorală refractară. ⁷⁴ Două formulări diferite de molsidomină (8 mg de două ori pe zi față de 16 mg pe zi) au fost comparate cu un placebo într-un studiu randomizat pe 533 de pacienți cu angină pectorală cu debut nou, în care au fost prescrise p -blocante, CCB și nitrați cu acțiune prelungită. ⁷⁵ Ambele formulări de molsidomină au fost mai bune decât placebo la reducerea numărului săptămânal de angină pectorală ($2,3 \pm 3,2$ episoade vs. $3,8 \pm 3,7$ episoade, $p < 0,001$) și la reducerea utilizării nitraților cu acțiune scurtă și au dus la o durată totală de efort semnificativ îmbunătățită. În studiul randomizat controlat (RCT) din 2015 al molsidominei asupra disfuncției endoteliale la pacienții cu angină pectorală (MEDCORE), molsidomină 16 mg o dată pe zi timp de 12 luni ca tratament suplimentar la terapia medicală de cea mai bună îngrijire nu a reușit să îmbunătățească disfuncția endotelială față de pacienții cu angina pectorală stabilă la pacienții cu placebo stabil. ⁷⁶ În mediul real, molsidomina este bine tolerată, doar 9,1% dintre pacienții tratați pe parcursul a 1 an raportând evenimente adverse legate de medicamente (mai ales dureri de cap și hipotensiune). ⁷⁷ Având în vedere lipsa dovezilor specifice anginei refractare și lipsa datelor privind siguranța, molsidomina ar trebui probabil utilizată cu prudență la această populație.

L -Arginina

IV

Aminoacidul L -arginina este transformat de către sintazele NO în NO, care mediază endoteliul dependent.

MANAGEMENT vasodilatație. ⁷⁸ L-arginina orală suplimentară (1 g TID) îmbunătățește funcția endotelială coronariană a vaselor mici la persoanele sănătoase. ⁷⁹ În timp ce L-arginina s-a dovedit a fi mai bună decât un placebo la îmbunătățirea duratei totale a efortului la testul de stres pe banda de alergare la pacienții cu CAD stabilă, ⁸⁰ nu a fost investigat adecvat în angina refractară. ⁸⁰ Într-un mic studiu factorial, Ruel et al. a sugerat că L-arginina (6 g pe zi) poate potența efectul factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF)-165 ADN plasmidic la pacienții cu CAD avansat. Participanții care au primit combinația de ADN plasmidic VEGF-165 și L-arginina au avut o perfuzie îmbunătățită a peretelui anterior pe tomografia cu emisie de pozitroni. ⁸¹

I(f) Inhibitori de curent

Ivabradina inhibă selectiv curentul *I(f)* care reglează proprietățile cronotrope intrinseci ale celulelor stimulatorie cardiace din nodul sinoatrial și scade ritmul cardiac. Ivabradina nu reduce TA și nici nu exercită un efect negativ asupra excitabilității inimii și proprietăților conductoare ale nodului atrioventricular (AV). ⁸²

În studiul Eficacitatea și siguranța ivabradinei pe partea superioară a atenololului în angina pectorală stabilă (ASSOCIATE), ivabradina până la 7,5 mg de două ori pe zi timp de 4 luni a fost superioară placebo la îmbunătățirea duratei totale a efortului comparativ cu placebo (+24,3 s ± 65,3 s vs. ± 7,6 s vs. 0,001) la pacienții cu angină persistentă în ciuda atenololului 50 mg pe zi. ⁸³ În studiile pilot mici efectuate la pacienții care suferă de angină microvasculară, ivabradina (5 mg de două ori pe zi) a fost superioară placebo în ceea ce privește îmbunătățirea calității vieții asociate anginei. ^{23,24} Ivabradina nu a îmbunătățit rezultatele cardiovasculare la pacienții cu BC stabilă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng. ⁸⁴ Cu toate acestea, în studiul ivabradină pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică ventriculară stângă (BEAUTIFUL), subgrupul de participanți care aveau angină limitativă la momentul inițial a înregistrat o reducere cu 24% a deceselor cardiovasculare și a spitalizării pentru IM sau insuficiență cardiacă (IC). Majoritatea acestor pacienți au fost tratați cu p-blocante și nitrați cu acțiune prelungită.

În studiul de evaluare a beneficiilor de morbiditate-mortalitate ale inhibitorului *I(f)* ivabradină la pacienții cu boală coronariană (SIGNIFY), ⁸⁵ o doză de ivabradină ajustată pentru a atinge o frecvență cardiacă de 55 până la 60 de bătăi pe minut (bpm) în plus față de terapia medicală dirijată de ghid nu a fost superioară placebo în ceea ce privește îmbunătățirea apariției decesului cardiovascular sau IM la 19.102 pacienți cu CAD stabilă și o frecvență cardiacă de 70 bpm sau mai mare (6,8% vs. CI, 0,96-1,20; $p = 0,20$; În subgrupul de pacienți cu angină simptomatică (CCS clasa II sau mai mare), o proporție mai mare de pacienți tratați cu ivabradină a prezentat o îmbunătățire a clasei lor de angină CCS (24,0% vs. 18,8%, $p = 0,01$). În ciuda acestor constatări favorabile, ivabradina a fost asociată cu o creștere mică, dar semnificativă, a decesului cardiovascular și a IM (HR, 1,18; 95% CI, 1,03-1,35; interacțiunea $p = 0,02$) în acest subgrup. Pe baza acestor rezultate, s-a recomandat prudență în ceea ce privește prescrierea ivabradinei la pacienții cu angină pectorală fără IC. ⁸⁶ Ivabradina poate fi luată în considerare la persoanele cu o frecvență cardiacă de 70 bpm sau mai mare, care nu tolerează dozele de p-blocante sau când CCB sunt contraindicate. Ivabradina a fost, de asemenea, asociată cu fibrilație atrială, bradicardie și vedere încețoșată. ⁸⁷

Agenți farmacologici diverși Alopurinol

Alopurinolul reduce risipa de oxigen prin inhibarea xan-tioxidaza, o enzimă implicată în răspunsul la stresul oxidativ. ⁸⁸ Alopurinolul poate îmbunătăți, de asemenea, funcția endotelială la pacienții cu CAD. ⁸⁹ Într-un studiu randomizat mic, încrucișat, participanții cu CAD stabilă atribuit la alopurinol (300 mg de două ori pe zi) au avut mai bine decât cei alocați placebo la îmbunătățirea timpului până la depresia de 1 mm a segmentului ST (+58 s; 95% CI, 45-77 s) și timpul lor până la durerea toracică (+45-77 s) și timpul lor până la durerea toracică (+43% IC; test pe banda de alergare. ⁹⁰ Studiul nu a avut puterea de a detecta o variație a sarcinii anginei, a calității vieții sau a rezultatelor clinice. Aceste descoperiri nu au fost încă replicate independent. Alopurinolul este ieftin și ar putea reprezenta o opțiune interesantă în unele regiuni ale lumii. La doze mari (600 mg pe zi), sunt posibile efecte toxice și se recomandă monitorizarea atentă la pacienții cu insuficiență renală cronică.

Trombolitic intermitent

Tromboliticul intermitent are o importanță istorică ca exemplu de caz al principiului îmbunătățirii reologiei sângelui pentru tratarea ischemiei miocardice. ⁹¹ Legea lui Poiseuille indică faptul că o vâscozitate redusă a sângelui ar trebui să se traducă într-un flux superior în microcirculația coronariană. Deoarece fibrinogenul este un determinant major al vâscozității plasmatice, reducerea sa prin fibrinoliză ar trebui teoretic să se traducă în ischemie miocardică și angină pectorală reduse. Într-un studiu randomizat mic, o doză mare de urokinază intermitentă a fost mai bună decât o doză mai mică (500.000 UI vs. 50.000 UI IV, de trei ori pe săptămână timp de 12 săptămâni) la îmbunătățirea numărului săptămânal de angină pectorală. ⁹²

Testosteron și estrogen

Administrarea de testosteron a fost legată de un risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse. ⁹³ Cu toate acestea, s-a emis ipoteza că testosteronul ar putea îmbunătăți vasodilatația endo-dependentă de liu a arterelor coronare. ⁹⁴ În studii clinice mici, administrarea de testosteron a fost legată de îmbunătățirea pragului de angină pectorală la bărbații cu angină cronică stabilă. ⁹⁵⁻⁹⁷ Restricțiile recente ale Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA (USFDA) privind terapia de substituție cu testosteron întăresc ideea că ar trebui probabil evitată la pacienții cu risc ridicat până când vor fi disponibile dovezi suplimentare. Similar cu testosteronul, estrogenul a fost - investigat la pacienții cu angină pectorală stabilă, în ciuda îngrijorării cu privire la riscul cardiovascular crescut la femeile sănătoase din SUA aflate în postmenopauză. ⁹⁸ Estrogenul a fost legat de îmbunătățirea funcției endoteliale. ⁹⁹ S-a demonstrat că terapia de substituție hormonală cu estradiol-drospirenolă - îmbunătățește rezerva de perfuzie miocardică la femeile aflate în postmenopauză cu angină pectorală. ¹⁰⁰ Într-un studiu mic, randomizat, dublu-orb, terapia cu estra diol plus acetat de noretindronă timp de 16 săptămâni a efectuat placebo la îmbunătățirea duratei totale a efortului (+32,7 s vs. 2,5 s, $p < 0,05$) și a timpului până la deprimarea segmentului ST de 1 mm (+99,1, 22 p. ⁹⁰ vs. placebo la 74 de femei chineze aflate în postmenopauză cu CAD stabilită. ¹⁰¹ Nici suplimentele cu testosteron și nici cu estrogen nu au fost investigate în mod corespunzător la pacienții cu CAD avansat și angină refractară.

Omapatrilat

Inhibitorul vasopectidază omapatrilat inhibă atât enzima de conversie a angiotensinei (ACE) cât și endopeptidaza neutră - (NEP). NEP catalizează descompunerea peptidelor natriuretice (peptida natriuretică atrială,

peptida natriuretică derivată din creier și peptida natriuretică de tip C) și a bradikininei.¹⁰² Peptidele natriuretice antagonizează sistemul nervos simpatic și sistemul renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce ar putea fi benefic la pacienții cu ischemie miocardică semnificativă. Conceptul de inhibare a NEP la pacienții cu angină pectorală cronică a fost testat într-un studiu de dovadă a principiului în care 348 de participanți cu monoterapie β -blocante stabile au fost randomizați orbește fie pentru a fi omopatrilați (titrat până la 80 mg pe zi pe parcursul a 4 săptămâni) sau potriviți cu placebo.¹⁰³ Participanții alocați la omopatrilați și-au îmbunătățit semnificativ durata totală a efortului într-un test de exercițiu pe banda de rulare comparativ cu cei alocați placebo ($76,6 \pm 84,2$ s vs. $28,7 \pm 82,2$ s, diferență față de valoarea inițială, $p < 0,001$). De asemenea, omopatrilați a dus la o îmbunătățire semnificativă a timpului până la debutul depresiei de 1 mm a segmentului ST (84 ± 7 s vs. 34 ± 7 s, $p < 0,001$). Efectul anti-ischemic al omopatrilaților a fost probabil mediat de un efect de tocire în BPas sistolici, produsul vitezei-presiune la efort maxim a fost mai scăzut la pacienții tratați cu medicamentul activ comparativ cu placebo ($A - 609 \pm -1254$ până la 36, $p = 0,06$). Omopatrilați nu a fost aprobat de USFDA din cauza îngrijorării cu privire la angioedem, posibil cauzat de o acumulare excesivă de bradikinină rezultată din inhibarea NEP. Sacubitril, un inhibitor al peptidazei neutre a neprilizinei, combinat cu un antagonist al receptorului de angiotensină pentru a minimiza angioedemul, a dat rezultate favorabile la pacienții cu IC în comparația prospectivă a AR (receptorul angiotensinei) și NI (inhibarea neprilizinei) cu Inhibirea ECA pentru a determina impactul asupra mortalității și morbidității cardiace globale.¹⁰⁴ Rezultatele sunt de natură să treacă interesul pentru conceptul de inhibare largă a vaso-peptidazei în angină.

Medicina tradițională chineză

Medicamentele tradiționale din plante chinezești pot fi o opțiune valoroasă pentru tratarea anginei pectorale. Dantonice (T89) este un extract apos de Danshen (Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae) și Sanqi (Radix et Rhizoma Notoginseng) combinat cu Bingpian (Borneol) pentru a îmbunătăți absorbția. Dantonice este în prezent testat într-un studiu oficial de fază III controlat cu placebo al USFDA pentru eficacitatea la pacienții cu angină pectorală stabilă CCS clasa II sau III, în ciuda unui β -blocant sau a unui CCB și a nitroglicerinei cu acțiune scurtă. Înscrierea s-a încheiat în 2015 și rezultatele sunt așteptate la sfârșitul anului 2016 (NCT01659580). Au fost propuse mai multe mecanisme de acțiune pentru a explica modul în care dantonice poate ameliora angina, inclusiv reologia sângelui îmbunătățită și proprietățile antioxidante.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ În afară de Danshen și Sanqi, mai multe medicamente tradiționale chinezești au fost testate la pacienții cu angină, cu rezultate inconsistente. Alte metode netradiționale, cum ar fi aplicarea acupuncturii pe bază de plante¹⁰⁸ și acupunctura¹⁰⁹ au fost susținute, dar nu au fost testate în mod adecvat.

TERAPIILE INTERVENȚIONALE

Ocluzii totale cronice

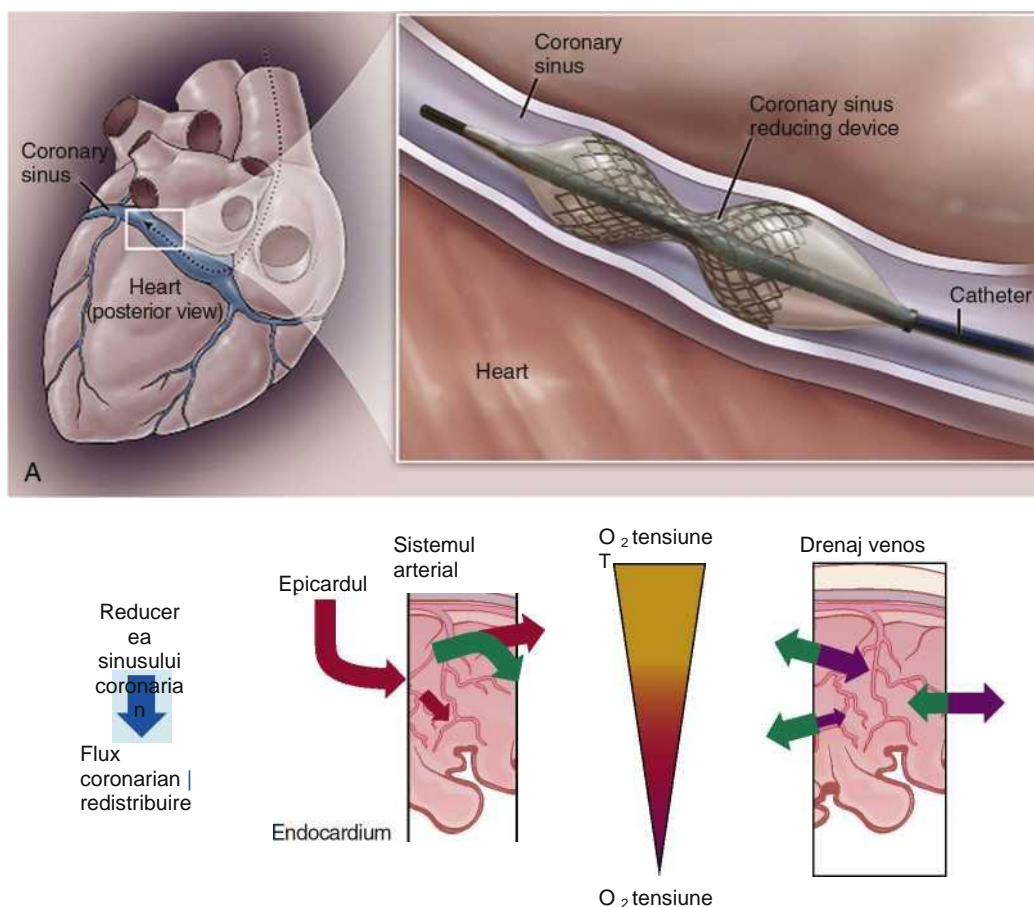
Ocluziile totale cronice (CTO), cândva ultima frontieră a cardiologiei intervenționale, sunt acum recanalizate în mod obișnuit în speranța de a îmbunătăți rezultatele și simptomele pe termen lung.¹¹⁰ Ghidurile actuale de practică recomandă ca -recanalizarea percutanată a CTO să fie luată în considerare la pacienții cu simptome sau în prezența unor dovezi obiective de viabilitate/ischemie pe teritoriul arterei ocluzate.¹¹¹ Criteriile de utilizare adecvate pentru revascularizarea coronariană consideră

că recanalizarea unui CTO izolat este adecvată dacă, în ciuda terapiei medicale anti-ischemice maxime, simptomele moderate persistă (angina CCS II sau mai mare) și caracteristicile cu risc ridicat sunt prezente la testele neinvazive sau simptomele severe persistă (angina CCS III sau mai mult) cu caracteristici de risc cel puțin moderat la testarea non-vazală.¹¹² Estimările grupate din studiile observaționale raportează în mod consecvent o -mortalitate mai scăzută (odds ratio [OR], 0,52; 95% CI, 0,43-0,63), un risc mai scăzut de MACE (OR, 0,59; 95% CI, 0,44-0,79) și o nevoie mai mică de ulterioară grefă a arterei coronariene (bypass coronarian 0,9; CI, 0,14-0,22)¹¹³ la pacienții CTO recanalizați cu succes, în comparație cu pacienții cu recanalizare eșuată. Este important de remarcat faptul că aceste comparații observaționale ale PCI-urilor CTO cu succes versus eșuate nu sunt suficiente pentru a demonstra eficacitatea acestei proceduri asupra rezultatelor clinice.

Asocierea dintre PCI CTO și angina pectorală rămâne, de asemenea, controversată. Într-o meta-analiză recentă cu nouă studii nerandomizate și 2536 de pacienți care acoperă 25 de ani, o PCI CTO cu succes a fost asociată cu o reducere a riscului de angină reziduală (OR, 0,38; 95% CI, 0,24-0,60) în comparație cu o PCI CTO eșuată. Puține dintre aceste studii observaționale au folosit instrumente de cercetare adecvate pentru a cuantifica -angina post PCI, iar o parte considerabilă a dovezilor provine din era pre-stent. Olivari și colab. au raportat o reducere a sarcinii ischemice la pacienții cu PCI CTO de succes, deoarece aceștia au avut mai multe șanse de a avea un timp normal de exercițiu pe banda de alergare la 12 luni decât cei cu PCI CTO eșuat (73% vs. 47%; $p < 0,001$).¹¹⁴ Jolicoeur et al. nu a reușit să arate o îmbunătățire a ratelor de angină pectorală auto-raportată (20% vs. 24%; $p = 0,50$) și a calității vieții de la bună la excelentă (73% față de 68%; $p = 0,52$) la 6 luni după un PCI CTO de succes și, respectiv, eșuat.¹¹⁵ Borgia și colab. au folosit SAQ la 302 pacienți consecutivi care au suferit o tentativă de CTO PCI la centrul lor. În general, o PCI CTO de succes a fost asociată cu o limitare mai mică a activității fizice și cu o satisfacție îmbunătățită a tratamentului (53%), în comparație cu 31% dintre pacienții cu o PCI CTO eșuată.¹¹⁶ Foarte important, mai mult de 75% dintre pacienții din primul grup au raportat îmbunătățiri simptomatice la urmărirea tardivă.

CTO PCI sunt intervenții complexe cu potențial de obturare microvasculară și embolizare distală în pat.¹¹⁷ În plus, pacienții cu o CTO pot avea disfuncție microvasculară¹¹⁸ pe lângă boala epicardică care poate persista în ciuda unei recanalizări reușite. Într-o serie de 120 de pacienți consecutivi cu o CTO recanalizată cu succes, disfuncția microvasculară cuantificată prin rezerva de viteză a fluxului coronarian (CFVR) a fost măsurată imediat după indicele PCI și repetată 5 luni mai târziu.¹¹⁹ În medie, CFVR a crescut de la $2,01 \pm 0,58$ la momentul inițial la $2,50 \pm 0,79$ la urmărirea ($p = 0,001$). Disfuncția microvasculară, care în acel studiu a fost definită ca un CFVR $< 2,0$, a fost observată la 46% dintre pacienți după recanalizare și a persistat la 17% la urmărirea. Diabetul zaharat a fost un factor determinant major al disfuncției microvasculare persistente.

Nu există studii clinice randomizate raportate care să compare CTO PCI cu terapia medicală, dar sunt în curs de desfășurare cel puțin două studii mari care se așteaptă să furnizeze noi date importante pentru a informa domeniul -studiul Implantarea de stent cu eliberare de medicamente versus Tratamentul medical optim la pacienții cu ocluzie totală cronică (DECISION CTO) ($n = 1300$; Studiul NCT0101 și 805 de utilizare a revascularizării) Versus Terapia medicală optimă pentru tratamentul ocluziilor coronariene totale cronice (EURO-CTO) (NCT01760083).



SMOCHIN. 27.6 (A) Sistem reductor de sinus coronarian. Sistemul complet pentru dispozitivul de reducere a sinusului coronarian este compus dintr-un dispozitiv cu plasă metalică care este premontat pe un cateter cu balon și are forma unei clepsidre atunci când este expandat. După implantarea dispozitivului în sinusul coronar, întreruperea fluxului local și reacția vasculară duc la un răspuns hiperplastic în peretele vasului, cu ocluzia fenestrațiilor din plasa metalică. Orificiul central al dispozitivului rămâne patent și devine singura cale pentru fluxul sanguin prin sinusul coronarian, ducând la dezvoltarea unui gradient de presiune în amonte care are ca rezultat redistribuirea sângelui din epicardul mai puțin ischemic către endocardul ischemic. **(B) Redistribuirea fluxului coronarian.** *([A] Cu amabilitatea lui Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, et al. Eficacitatea unui dispozitiv pentru îngustarea sinusului coronarian în angina refractară. N Engl J Med. 2015;372:519-527. Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.)*

Reducerea sinusului coronarian

Înainte ca CABG să fie efectuate în mod obișnuit pentru a trata angina, Beck și Leighninger au propus, la mijlocul secolului al XX-lea, o intervenție chirurgicală pentru a restricționa drenajul venos al inimii.^{120, 121} Îngustarea chirurgicală a sinusului coronar (CS) a fost menită să favorizeze o redistribuire a sângelui oxigenat în teritoriile ischemice și a fost asociată cu o eficacitate remarcabilă.¹²² O exploatare contemporană a acestui concept este reducerea percutanată a CS la pacienții cu angină refractară nepotrivită pentru revascularizare. Studiul COSIRA (Reducere sinusului coronarian de faza II) pentru tratamentul anginei refractare (COSIRA) a testat un stent metalic din oțel inoxidabil expandabil cu balon, în formă de clepsidră, numit Reducer, la pacienții cu angină refractară severă din cauza CAD avansată nepotrivită pentru revascularizare.¹²³ Dispozitivul este implantat în CS și creează o îngustare focală care duce la o creștere a presiunilor CS (Fig. 27.6A). În COSIRA, Reducer-ul a fost asociat cu o proporție mai mare de pacienți care s-au îmbunătățit cu două clase de angină CCS, comparativ cu o implantare simulată în orb (35% vs. 15%, $p = 0,02$).¹³⁰

Au fost investigate și alte intervenții care modulează presiunea CS, inclusiv ocluzia intermitentă a sinusului coronarian controlată prin presiune (PICSO) în diverse situații ischemice, inclusiv în timpul CABG¹²⁴ și STEMI.¹²⁵ Cum exact modularea presiunii CS poate ameliora angina nu este clar. Dovezile experimentale susțin ideea că creșterea presiunii în CS favorizează recrutarea fluxului colateral către miocardul ischemic.¹²⁶ Se crede că o reducere a

sinusului coronar aplică o presiune înapoi asupra venulelor și capilarelor,^{127, 128} despre care se crede că recrutează arteriole și reduce, de preferință, rezistența la flux în subendocardul ischemic¹²⁹ (vezi Fig. 27.6B).

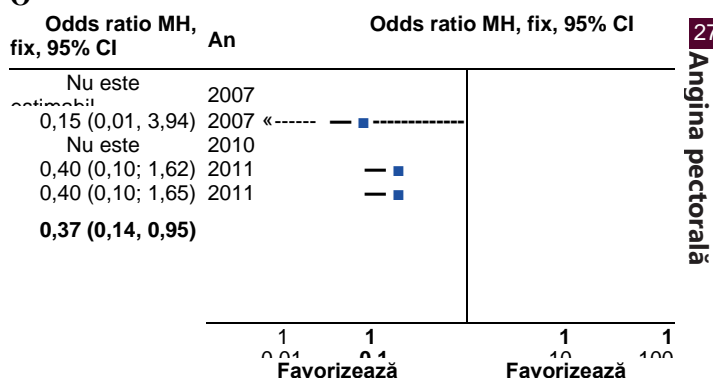
În inima sănătoasă, subendocardul este perfuzat de preferință în timpul stresului datorită unei vasoconstricții fiziologice în straturile subepicardice. În inima bolnavă, acest mecanism compensator este afectat, ducând la o relativă hipoperfuzie a subendocardului (vezi Fig. 27.6B, săgeți roșii) și o reducere proporțională a drenajului venos (vezi Fig. 27.6B, săgeți violete). În plus, orice creștere a presiunii end-diastolice din ventricul stâng (LV) (LVEDP) compromise și mai mult fluxul în capilarele subendocardice. Ca răspuns la o îngustare a CS, se crede că presiunea inversă aplicată venulelor și capilarelor (vezi Fig. 27.6B, săgeți verzi) recrutează arteriole și reduce, de preferință, rezistența la curgere în subendocardul ischemic,¹²⁹ care îmbunătățește perfuzia, contractilitatea și reduce LVEDP și rupe ciclul vicios al ischemiei.¹³⁰

Infarctul miocardic

Studiu sau subgrup	Evenimente cu celule stem		Greutatea totală a evenimentelor de	
Losordo 2007	0	6	0	18
PROTECT-CAD 2007	0	19	1	9
Wang 2010	0	56	0	56
ACT34-CMI (Ridicat) 2011	3	56	7	56
ACT34-CMI (Scăzut) 2011	3	55	7	56
				43,9%
				43,8%
				43,3%

Total (95% CI) 192 195 100,0%
Total evenimente 6 15
 Eterogeneitate: $\chi^2 = 0,33$, $df = 2$ ($p = 0,85$); $F = 0\%$
 Test pentru efectul general $Z = 2,07$ ($p = 0,04$)

O

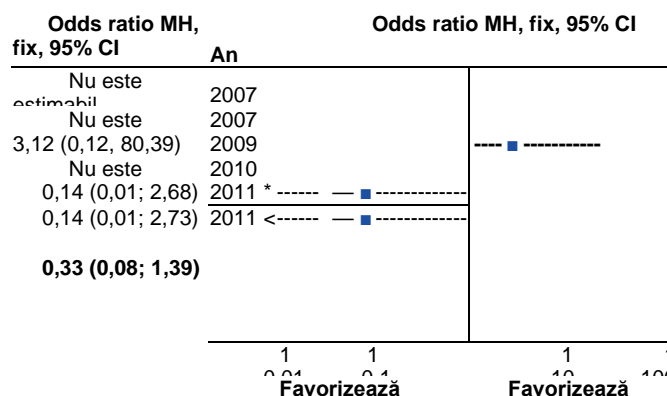


Moarte

Studiu sau subgrup	Celula stem Evenim Total	Controla Evenime Total	Greutate
Losordo 2007	0 6	0 18	
PROTECT-CAD 2007	0 9	0 19	
Ramshorst 2009	1 25	0 25	6,4%
Wang 2010	0 56	0 56	
ACT34-CMI (Ridicat) 2011	0 58	3 56	47,0%
ACT34-CMI (Scăzut) 2011	0 55	3 56	46,6%
Total (95% CI)	207	230	100,0%
Total evenimente	1	6	

Eterogeneitate: $\chi^2 = 2,51$, $df = 2$ ($p = 0,28$); $F = 20\%$
 Test pentru efectul general $Z = 1,51$ ($p = 0,13$)

B



SMOCHIN. 27.7 Terapia celulară este asociată cu rezultate clinice îmbunătățite la pacienții cu angină refractară. Graficul forestier al cotelor pentru infarctul miocardic (A) și deces (B) în grupul de celule stem în comparație cu grupul de control. ACT34-CMI (Ridicat), grup de celule CD34+ cu doză mare; ACT34-CMI (scăzut), grup de celule CD34+ cu doză mică; CI, interval de încredere; df, grad de libertate; MH, Mantel-Haenszel; PROTECT-CAD, Studiu prospectiv randomizat de implantare endomiocardică directă a celulelor măduvei osoase pentru tratamentul bolilor coronariene severe. (Prin amabilitatea lui Li N, Yang YJ, Zhang Q, et al. Terapia cu celule stem este un instrument promițător pentru angina pectorală refractară: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Can J Cardiol. 2013;29:908-914.)

Angiogeneza terapeutică

Terapie cu proteine și gene

Factorii de creștere recombinanți și terapia genică au fost testate în speranța de a îmbunătăți procesul natural de angiogeneză la pacienții cu CAD avansat. Livrarea intracoronară a proteinelor angiogenice VEGF și a factorului de creștere a fibroblastelor (FGF) nu și-au îndeplinit obiectivul principal (durata totală a efortului) în studii mari, randomizate, controlate cu placebo, deși au existat obiective secundare pozitive.^{131, 132} Pentru a aborda lipsa de eficacitate a terapiei cu proteine cu durată scurtă de înjumătățire, terapia genică cardiacă a fost dezvoltată în speranța de a permite o exprimare susținută a factorilor angiogeni în teritoriile ischemice. Semnalul de eficacitate observat cu livrarea intracoronariană (IC) a unui adenovirus care codifică FGF5 (Ad5FGF) în studiile de fază incipientă de terapie genică angiogenică (AGENT) și AGENT-II^{133, 134} a determinat studiile de fază III AGENT-III și AGENT-IV, care au comparat doze diferite de Ad5FGF-4 (până la 1×10^{10} particule virale) cu placebo. O analiză combinată a ambelor studii ($n = 532$ de participanți) nu a evidențiat nicio modificare semnificativă a duratei totale a efortului la 12 săptămâni după terapia cu Ad5FGF-4, comparativ cu placebo.¹³⁵ Analizele post-hoc au sugerat un beneficiu substanțial al efortului fizic la pacienții cu risc ridicat (vârsta > 55 de ani, clasa III sau mai mare de angină pectorală și durata inițială a efortului mai mică de 300 s). De asemenea, un efect

benefic semnificativ a fost observat la femei, care și-au îmbunătățit durata totală a efortului și clasa funcțională. Aceste constatări așteaptă validarea prospectivă într-un studiu dedicat. Injectarea directă intramiocardică a terapiei genice VEGF-165 la pacienții cu CAD avansată nu a reușit să îmbunătățească perfuzia miocardului ischemic în două studii distincte controlate cu placebo.^{136, 137} Alte studii mai mici, deschise, au ajuns la rezultate discordante.^{138, 139} Studiul KAT301 aflat în curs de desfășurare care testează terapia genică VEGF-D endocardică la pacienții cu CAD avansat este probabil să aducă informații suplimentare în discuție (NCT01002430). Viitorul angiogenezei terapeutice bazate pe gene poate sta în utilizarea terapiilor cu factori multipli de creștere încorporate în schele biologice.

Terapia celulară

Pe lângă potențiala dependentă directă a colateralelor, se presupune că terapia celulară eliberează local citokine proangiogenice care promovează angiogeneza și îmbunătățesc alimentarea cu sânge a miocardului ischemic. Se crede, de asemenea, că terapia celulară modifică în mod favorabil funcția miocardică, reduce apoptoza și recrutează atât celule stem rezidente, cât și celule stem circulante.¹⁴⁰ Unele dovezi leagă terapia celulară cu reducerea mortalității și îmbunătățirea funcționalității pe termen lung la pacienții cu boală cardiacă ischemică¹⁴¹ (Fig. 27.7). În acest moment, au fost efectuate mai puțin de 10 studii randomizate controlate cu placebo pentru a

evalua terapia celulară în mod specific la pacienții cu angină pectorală intratabilă sau refractară.¹⁴²⁻¹⁴⁸ O analiză cumulativă a 331 de participanți înrolați în cinci studii de fază I/II a sugerat că terapia celulară (fie celule autologe CD34+, fie celule mononucleare ale măduvei osoase) poate fi mai bună decât administrarea placebo la scăderea numărului săptămânal de angină pectorală (cu șapte episoade).

pe săptămână; 95% CI, 1-13; $p = 0,02$), la creșterea duratei totale a exercițiului la un test de stres (cu 61 s; 95% CI, 18-104 s; $p = 0,005$) și la reducerea șanselor de a experimenta un IM (OR = 0,37; 95% CI, 0,14-0,95; p).¹⁴⁹

MANAGEMENT Celulele CD34+ autologe sunt progenitoare endoteliale izolate din sângele periferic mobilizat cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), care poate fi parțial eficient. Wang și colab. a evaluat eficacitatea celulelor autologe CD34+ (doză medie de $5,6 \times 10^7$ celule) în comparație cu un placebo trans fuzionat în arterele coronare a 112 pacienți cu angină refractară. La 6 luni, numărul săptămânal de angină a fost redus semnificativ la pacienții tratați cu celule CD34+ autologe ($-15,6 \pm 4,0$ episoade) comparativ cu placebo ($-3,0 \pm 1,2$ episoade; $p < 0,01$).¹⁴⁵ De asemenea, Lee et al. a constatat că transfuzia intracoronară a celulelor CD34+ a fost superioară unei administrări simulate la îmbunătățirea fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF), posibil printr-o neovascularizare îmbunătățită. Cu toate acestea, toleranța la efort și simptomele au rămas similare în ambele grupuri.¹⁵⁰ Cea mai mare experiență este cu terapia intramiocardică cu celule CD34+ care a inclus faza I/IIa,¹⁴³ IIb,¹⁴² și III¹⁴⁷ încercări. În studiul de fază IIb ACT34+, celulele CD34+ intramiocardice (1×10^5 celule pe kg) au îmbunătățit numărul săptămânal de angină pectorală comparativ cu o intervenție placebo simulată ($-6,8 \pm 1,1$ episoade vs. $-10,9 \pm 1,2$ episoade; $p = 0,02$). Rezultate similare au fost găsite pentru durata totală a efortului într-un test de stres pe banda de alergare ($139 \text{ s} \pm 115 \text{ s}$ versus $69 \text{ s} \pm 122 \text{ s}$; $p = 0,01$).¹⁴² Terapia cu celule CD34+ a fost asociată cu o îmbunătățire persistentă a anginei la 2 ani.¹⁵¹ Aceste rezultate favorabile au determinat studiul de fază III Eficacitatea și siguranța administrării intramiocardice țintite de celule stem auto CD34+ pentru îmbunătățirea capacității de efort la subiecții cu angină refractară (RENEW),¹⁴⁷ care a încetat după ce 112 participanți (din cei 444 planificați inițial) au fost randomizați din cauza unei decizii financiare a sponsorilor. Deși sub putere, rezultatele observate în RENEW au fost în concordanță cu cele observate în studiul de fază II.¹⁵²

Într-un studiu necontrolat, celulele stromal mezenchimale autologe (MSC) injectate direct în miocardul ischemic la pacienții cu CAD avansat au fost asociate cu o durată totală a efortului și o clasă de angină pectorală îmbunătățită de până la 3 ani.¹⁵³ Într-un RCT de fază I/II, celulele CD133 injectate direct în miocard au redus semnificativ numărul lunar de angină pectorală ($-8,5$ episoade; 95% CI, $-15,0$ episoade până la $-4,0$ episoade) și clasa funcțională a anginei pectorale în comparație cu nicio terapie celulară.¹⁴⁸ Studiile mecaniciste chiar sugerează că repetarea injectării intramiocardice de celule mononucleare de măduvă osoasă la respondenții anteriori poate îmbunătăți în continuare ischemia și poate ameliora angina.¹⁵⁴ Deși rezultatele sunt promițătoare, terapia celulară este un produs experimental și utilizarea sa ar trebui să rămână limitată la investigațiile clinice formale.

Neuromodulația

Mușchiul inimii nu doare.¹⁵⁵ Geneza anginei pectorale este un fenomen neurogen complex care implică atât receptorii căii aferente simpatice cât și vagale. Modul în care ischemia declanșează un semnal de durere este încă neclar și rezultă probabil dintr-o multitudine de substanțe, cum ar fi lactații, adenosina, bradikina și potasiul, care irită terminațiile chimiosensibile ale fibrelor nemielinice (C) și ale fibrelor mielinizate (AS) încorporate în miocard. Fibrele simpatice se unesc spre nervul aferent simpatic cardiac și ajung la ganglionii simpatici paravertebrali, care formează lanțul cervical simpatic,

inclusiv ganglionii stelati. Excitarea fibrelor aferente simpatice la nivel miocardic stimulează celulele tractului spinotalamic din segmentele coloanei cervico-toracice și mediază angina localizată în torace și braț. Excitarea fibrelor aferente vagale mediază angina situată în gât și maxilar.¹⁵⁶

Sistemul nervos are mai multe puncte de convergență în care tranzitează informații specifice (cum ar fi impulsul durerii cardiace). În sistemul nervos periferic, unele dintre aceste puncte sunt ușor accesibile pentru intervenții direcționate, cum ar fi ganglionii stelati sau tractul spinal. Cu toate acestea, din cauza duplicității căilor aferente implicate în transmiterea semnalelor cardiace nocive, este puțin probabil ca intervențiile unice - oricât de direcționate ar fi ele - să poată suprima complet angina. Semnalul nociceptiv cardiac este procesat central și de talamus, care joacă rolul unei porți,¹⁵⁷ și cortexul. Acesta din urmă pare a fi susceptibil de a fi modulată prin intervenții precum - antrenamentul de autogestionare sau inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei (ISRS).

Neuromodulația cardiacă implică înșelarea sau întreruperea unui semnal nociceptiv folosind mijloace chimice, electrice sau mecanice care pot fi aplicate la orice nivel în calea de transmitere de la inimă la sistemul nervos central. Din punct de vedere conceptual, neuromodularea este atrăgătoare pentru ameliorarea durerii cardiace cu o componentă neurogenică proeminentă, așa cum este cazul percepției inadecvate a durerii cardiace. Deoarece neuromodularea poate modifica orice semnal de durere cardiacă, indiferent de fiziopatologie, neuromodularea poate fi utilă la pacienții cu angină refractară. Neuromodulația poate, de asemenea, să modifice în mod favorabil aferențele simpatice responsabile de vasoconstricția arterei coronare. Dovezile disponibile pentru a susține diferitele posibile declinări ale neuromodulației sunt încă suboptimale.

Stimularea măduvei spinării

Stimularea măduvei spinării (SCS) realizează electroanalgezia după ce un electrod multipolar este poziționat în spațiul epidural în apropierea coloanei dorsale dintre vertebrale C7 și T4, unde fibrele simpatice aferente cardiace fac sinapse cu neuronii senzoriali de ordinul doi din coarnele dorsale. Electrozii stimulează cornul dorsal și estompează transmiterea impulsului nociceptiv în drum spre tractul spinotalamic. Efectul principal al SCS este de a înlocui experiența neplăcută a anginei cu parestezii pre cordiale mai tolerabile.¹⁵⁸ Modul în care SCS își mediază efectul nu este în întregime elucidat, dar s-a emis ipoteza că va schimba chimia cornului dorsal prin promovarea eliberării acidului γ -aminobutiric (GABA) și a δ -endorfinelor, care antagonizează căile inhibitorii descendente, cunoscute de altfel ca favorizează transmiterea impulsurilor nociceptive.¹⁵⁹ În plus față de efectul analgezic, SCS poate avea un efect anti-ischemic prin downmodularea sistemului nervos autonom printr-o simpatoliză parțială¹⁶⁰ cu dilatare vasodilatatoare și îmbunătățire a fluxului în microcirculația coronariană.¹⁶¹⁻¹⁶² Deși atrăgătoare, această asociere nu a fost consecventă în literatură.¹⁶³

SCS a fost testat în mai multe studii clinice mici împotriva diversilor comparatori, cum ar fi terapia medicală optimă, laserul trans miocardic și chiar CABG. Studiile disponibile au fost frecvent întrerupte prematur din cauza înrolării slabe și au fost neorbite din cauza paresteziei evidente cauzate de SCS odată activată. O meta-analiză cu șapte RCT

și 270 de pacienți a sugerat că SCS a îmbunătățit semnificativ durata totală a efortului (diferența medie standardizată [SMD] 0,76; 95% IC 0,07-1,46; $p = 0,03$) și calitatea vieții legată de sănătate (SMD 0,83; 95,3% IC = 1,04; 2-1 , 0,03).¹⁶⁴ SCS la pacienții cu CAD avansat a fost, de asemenea, asociat cu o îmbunătățire a LVEE.¹⁶⁵ Beneficiile potențiale ale SCS sunt acum explorate la pacienții cu HE cronică, dar eficacitatea este incertă.¹⁶⁶ Studiile mici au sugerat că SCS plus terapia medicală este rentabilă în ciuda costurilor mai mari la inițierea terapiei.¹⁶⁷ Studii randomizate din 2015¹⁶⁹ și studii observaționale din viața reală¹⁷⁰ susține aceste constatări.

O variație interesantă a SCS este stimularea nervoasă electrică subcutanată (SENS) în care doi electrozi multipolari sunt implantați subcutanată în fiecare parte a sternului la nivelul în care iradiază durerea retrosternală în timpul unui episod de angină. SENS vizează terminațiile nervoase subcutanate și a fost asociat cu o angina pectorală îmbunătățită și un consum redus de nitrați sublinguali într-un studiu mic.¹⁷¹

Pe baza dovezilor de calitate moderată, majoritatea ghidurilor de practică de cardiologie recomandă slab SCS, sugerând că poate fi luată în considerare pentru a îmbunătăți capacitatea de efort¹⁷² și calitatea vieții¹¹ la pacienții cu angină refractară. Atunci când este luată în considerare, SCS necesită o abordare multidisciplinară, inclusiv o discuție cu privire la siguranța și momentul întreruperii anticoagulantelor orale și a agenților antiplachetari pentru a evita sângerarea epidurală. SCS este în general efectuată ca o procedură chirurgicală minoră sub anestezie locală. SCS ridică pragul de angină, dar episoadele de angină epidermică sunt încă posibile în ciuda stimulării active, cum ar fi atunci când semnalul este deosebit de intens. Preocupările privind reducerea la tăcere a episoadelor ischemice care pun viața în pericol sunt, prin urmare, nefondate.¹⁶⁹ Interacțiunile dintre generatoarele de impulsuri SCS și defibrilatoarele implantabile sunt posibile și justifică o supraveghere adecvată.¹⁷³

Simpatectomie cardiacă

Pe lângă faptul că permite retropropagarea impulsurilor nociceptive cardiace către creier, sistemul nervos simpatic poate provoca ischemie miocardică direct prin favorizarea vasoconstricției și indirect prin favorizarea activării umorale sistemice care conduc la concentrații mai mari de catecolamine. Prin urmare, pare logic că intervențiile care reduc în mod specific sistemul simpatic ar ameliora eficient angina. Cu toate acestea, din cauza lipsei unor studii adecvate, simpatectomia cardiacă nu se efectuează în mod regulat în cardiologie și utilizarea ei rămâne în mare măsură empirică.

Blocada ganglionului stelar

Ganglionul simpatic stelar stâng (cervicotoracic) este un punct de convergență pentru fibrele simpatic înainte ca acestea să se sinapseze cu coloana cenușie intermediolaterală din măduva spinării toracice. Neuroanatomia oferă argumente convingătoare în favoarea blocajelor ganglionare stelate pentru ameliorarea anginei, totuși lipsesc dovezile care să susțină această practică.^{11, 172}

Ganglionul stelar stâng este situat de obicei între artera carotidă și cartilajul cricoid la nivelul C6, deși sunt posibile variante anatomice și duplicitatea pe partea dreaptă. Ganglionul stelar stâng poate fi accesat în siguranță sub ghidare cu ultrasunete și injectat cu diferite substanțe anestetice pentru a bloca temporar (teoretic) transmiterea semnalelor de aferență nociceptive către creier.¹⁷⁴ Într-o serie de cazuri de 59 de pacienți consecutivi, perioada medie pentru ameliorarea anginei a fost de 3,5 săptămâni cu blocaje ganglionare stelate cu 15 ml

de bupivacaină 0,5%, comparativ cu 2,80 săptămâni pentru blocaje paravertebrale. Aceste proceduri ar putea fi efectuate în serie cu rate de complicații de aproximativ 3% (în mare parte episoade reversibile de vertij și hipotensiune arterială, dar și hematome).¹⁷⁵ Sindromul Horner este, de asemenea, o altă complicație descrisă ca urmare a intervenției. Efecte permanente au fost descrise cu ablația directă a ganglionului stelar folosind radiofrecvența pentru angina pectorală,¹⁷⁶ și alte sindroame dureroase regionale complexe.¹⁷⁷

Analgezie epidurală toracică înaltă

Într-o serie de cazuri de 152 de pacienți consecutivi cu angină refractară, analgezia epidurală în serie cu bupivacaină printr-un cateter epidural permanent introdus la nivelul toracic 2 până la 5 a fost asociată cu îmbunătățirea simptomelor anginoase și a calității vieții până la 6 ani.¹⁷⁸ În timp ce nu au existat infecții ale sistemului nervos central, unii pacienți au dezvoltat infecție cutanată, o scădere temporară a BP și a sindromului Horner.

Simpatectomie toracică chirurgicală

Simpatectomia toracică chirurgicală este o intervenție istorică - care a fost utilizată în mod anecdotic în angina pectorală refractară, cu rate de succes diferite, în ciuda sechelelor permanente.¹⁷⁹ Dacă este luată în considerare, simpatectomia toracică chirurgicală trebuie precedată de blocarea simpatică temporară pentru a stabili contribuția suspectată a medierii simpatic la durerea cardiacă.

Imipramină

Imipramina este un antidepresiv triciclic care a fost testat într-un studiu mic, randomizat, încrucișat, controlat cu placebo la pacienți (predominant femei) cu angiografie coronariană normală, test de provocare ergonovină negativ și dureri cardiace proeminente, în ciuda încercării anterioare de β -blocante, CCB sau nitrați cu acțiune prelungită. Spre deosebire de orice alte medicamente administrate pentru tratarea anginei pectorale legate de ischemia miocardică, sa demonstrat că imipramina reduce sensibilitatea la durerea cardiacă declanșată fie de stimularea ventriculului drept (VD) fie de adenozină IC (2,2 mg/min timp de 2 minute). Pacienții tratați cu imipramină (50 mg pe noapte timp de 3 săptămâni) nu numai că au experimentat o scădere a numărului de angină pectorală comparativ cu placebo ($-52\% \pm 25\%$ vs. $-1\% \pm 86\%$, $p = 0,03$), dar au fost, de asemenea, mai predispuși să raporteze o îmbunătățire a ritmului lor repetat de RV/sensibilitate IC adenozină vs. 0,01).¹⁸⁰ Aceste constatări au fost confirmate de un grup de investigatori independenți, care au raportat, de asemenea, o lipsă de eficacitate asupra calității vieții, probabil din cauza incidenței mari a efectelor secundare (în mare parte anticolinergice) asociate cu imipramină.¹⁸¹ În ciuda efectului său unic asupra sensibilității cardiace, imipramina rămâne inadecvat studiată la pacienții cu CAD avansat și angină refractară. Medicamentul ar trebui probabil rezervat pacienților cu o componentă neurogenă proeminentă a anginei lor, cum ar fi pacienții cu sindrom cardiac sensibil.

ISCHEMIA MIOCARDICĂ INDUSĂ DE STRES MENTAL

Ischemia miocardică indusă de stres mental (MSIMI) descrie dovezile obiective ale ischemiei miocardice în timpul unei sarcini de stres mental. Testele de stres mental sunt rareori - efectuate în practica clinică, dar includ de obicei elemente precum aritmetica mentală, urmărirea în oglindă și vorbirea în public cu reamintirea furiei. În timpul unui test de stres mental, subiecții

sunt monitorizați pentru apariția markerilor ischemici, cum ar fi deprimarea segmentului ST la electrocardiogramă (ECG), orice dezechilibrare a mișcării peretelui regional sau o scădere a FEVS la ecocardiogramă.

Dovezile disponibile sugerează că MSIMI poate fi asociată cu o creștere de două ori a riscului de deces și a evenimentelor cardiace.¹⁸² Fiziopatologia de bază a MSIMI este necunoscută, dar este probabil să fie multifactorială. Funcția dis microvasculară,¹⁸³ dezechilibrul sistemului nervos autonom cardiac și chiar agregarea trombocitară îmbunătățită¹⁸⁴ toate au fost sugerate ca posibili factori contributivi. Stresul mental este un inductor eficient al vasospasmului coronarian,¹⁸⁵ iar MSIMI a fost clasificat de unele grupuri ca un subtip de angină vasospastică.¹⁸⁶ Pe lângă ischemie, angina este un semn nociceptiv și percepția sa poate fi modulată central de afecțe.¹⁸⁷ MSIMI este de obicei evocată la pacienții fără boală coronariană epicardică (vezi [capitolul 25](#)), dar se crede că este mult mai răspândită în rândul pacienților cu CAD stabilită.¹⁸³

În studiul Responses of Mental Stress Induced Myocardial Ischemia to Escitalopram Treatment (REMIT), mai mulți pacienți cu MSIMI tratați cu escitalopram (5 mg pe zi) au fost eliberați de boală după 6 săptămâni de tratament comparativ cu placebo (34,2% vs. 17,5%; OR, = 2,0,624).¹⁸⁸ Escitalopramul nu a fost asociat cu o schimbare semnificativă a scorurilor de simptome de depresie, trăsături de anxietate sau stres perceput în comparație cu placebo și nici nu a modificat capacitatea de efort. ISRS pot modula axa suprarenală hipotalamo-hipofizară și efectul acestuia asupra funcției microvasculare coronariene. Escitalopramul nu trebuie confundat cu citalopramul, care poate prelungi intervalul QT. Escitalopramul trebuie administrat sub îndrumarea psihiatrilor la pacienții cu depresie majoră, deoarece utilizarea sa a fost asociată cu riscul de suicid.

Alte abordări nonfarmacologice, cum ar fi antrenamentul de autogestionare a pacientului, pot ajuta la atenuarea impactului pe care emoțiile și stresul îl pot avea asupra percepției simptomelor și calității vieții¹⁸⁹ (vezi și [capitolul 26](#)).

ANGINĂ VASOSPASTICĂ REFRACTARE

Durerea toracică recurentă cu angiografia coronariană normală este un motiv frecvent de consultare în clinicile specializate în angină refractară. Angina vasospastică este adesea denumită *atipică* în comparație cu angina rezultată din leziuni aterosclerotice fixe, dar se prezintă totuși cu propriul tipar tipic: angina apare în repaus, în special între noaptea și dimineața devreme și este asociată cu o variație considerabilă a capacității de efort în timpul zilei, mai ales pronunțată dimineața. În plus, episoadele pot fi provocate de hiperventilație.¹⁸⁶ Angina vasospastică este adesea trecută cu vederea din cauza absenței ischemiei demon strabile cu cele mai multe abordări diagnostice neinvazive standard, în prezența arterelor coronare aparent normale. Varianta Prinzmetal de angină este un subtip de angină vasospastică acută/instabilă care asociază angina de repaus care răspunde la nitrați cu supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST pe ECG.¹⁹⁰ Grupul Internațional de Studiu al Tulburărilor Vasomotorii Coronare (COVADIS) definește angina vasospastică ca apariția combinată a episoadelor de angină sensibile la nitrați, fie cu modificări ECG ischemice tranzitorii (cum ar fi deprimarea sau supradenivelarea de 1 mV a segmentului ST, sau noi unde U negative) sau spasme arterelor coronare subtotale sau transitorii totale (90%)¹⁹¹ ca răspuns la IC acetilcolină sau ergonovină. Definiția anginei vasospastice a fost rafinată pentru a include noțiunea de spasm microvascular care combină angina cu modificări ECG ischemice tranzitorii, dar spasme coronariene lipsite sau incomplete (sub 70% ocluzie

luminală).¹⁹²⁻¹⁹³ Nosologii nu au clarificat încă suprapunerea care poate exista între spasmele microvasculare și disfuncția microvasculară dependentă de endotelu^{194,195} (vezi [Fig. 27.2](#)). Ambele diagnostice pot, de asemenea, coexistă cu CAD avansat.¹⁹⁶

Testarea invazivă provocatoare a spasmului arterei coronare trebuie efectuată ori de câte ori se suspectează diagnosticul, în special la pacienții cu risc ridicat sau la cei cu simptomatologie severă.¹⁸⁶ Recunoașterea diagnosticului este importantă și este un pas necesar în diferențierea de alte afecțiuni, cum ar fi sindromul inimii sensibile sau disfuncția microvasculară, care pot răspunde efectiv la tratamentele adecvate. Majoritatea cazurilor de angină vasospastică vor răspunde la nitrații cu acțiune scurtă și lungă, CCB,¹⁹⁷ și pentru evitarea stimulilor nocivi (de exemplu, fumatul, alcoolul, **p**-blocantele, derivații de ergot, cocaina și alte simpatomimetice), dar se estimează că 10% până la 20% dintre pacienți au răspuns slab la terapiile de primă linie.^{198,199} Pe lângă o calitate slabă a vieții din cauza anginei recurente, acești pacienți prezintă un risc crescut de moarte subită cardiacă, sincopă și IM cu sechele.

Lipsa răspunsului imediat la nitrați sugerează cu tărie că diagnosticul de angină vasospastică este puțin probabil.¹⁸⁶ Cu toate acestea, toleranța la nitrați după administrarea cronică rămâne o posibilitate,⁶¹ deși unii pacienți nu vor tolera nitrații din cauza efectelor secundare (de exemplu, dureri de cap, hipotensiune). Conform Ghidurilor pentru diagnosticul și tratamentul pacienților cu angină vasospastică de către Societatea Japonieză de Circulație, nicorandilul primește o recomandare de clasa IIa pentru tratamentul anginei vasospastice.¹⁸⁶ Nicorandil exercită un efect vasodilatator puternic asupra arterelor coronare⁶⁰ și a fost utilizat cu succes în serii mici de cazuri de pacienți cu angină persistentă de repaus, în ciuda combinației de CCB și nitrați.²⁰⁰

Domeniul anginei vasospastice refractare nu a fost studiat cu studii clinice mari, cu putere adecvată. În schimb, cele mai bune dovezi disponibile provin adesea din serii mici de cazuri și din studiile necontrolate. În cazurile refractare, se pot încerca doze mari de CCB (cum ar fi verapamil sau diltiazem 960 mg/zi; nifedipină 100 mg/zi). Atât CCB nondihidropiridină cât și dihidropiridină pot fi combinate pentru a maximiza efectele vasodilatatoare.²⁰¹ **P**-blocantele sunt interzise deoarece, teoretic, ar putea exacerba spasmele lăsând o vasoconstricție mediată fără opoziție de vasodilație mediată **p**.

Fasudil este un inhibitor IV/IC de Rhokinaza, care poate scăde sensibilizarea la calciu a mușchiului neted vascular pentru a preveni vasospasmul.²⁰² Fasudil are o disponibilitate limitată în afara Japoniei și este de utilitate limitată pentru pacienții care necesită terapie orală pe termen lung.²⁰³ Inhibitorii de Rhokinaza orali cu o biodisponibilitate mai bună pot deveni în cele din urmă utili pentru a trata această indicație.

Cilostazolul este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei III (PDE III) cu proprietăți pleiotrope, inclusiv vasodilația și inhibarea trombocitelor. Se crede că cilostazolul mediază -dilatarea vaselor printr-o reducere a concentrației de calciu citosolic în celulele musculare netede vasculare.²⁰⁴ Cilostazolul a fost utilizat cu succes relativ la pacienții cu boală arterială periferică simptomatică. În Studiul de evaluare a eficacității și siguranței Pletal (cilostazol) la subiecții cu angină vasospastică (STELLA), trial randomizat, dublu-orb, 50 de pacienți

cu angină vasospastică nou diagnosticată care au avut cel puțin un episod de angină pe săptămână în ciuda terapiei cu amlodipină (5 mg/zi) au fost repartizați aleatoriu cu cilostazol (5 mg/zi), apoi pentru 50 mg pe zi, fie pentru 50 mg pe săptămână. 100 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni) sau placebo timp de 4 săptămâni. Pacienții cărora li sa administrat cilostazol au prezentat o scădere mai mare a numărului săptămânal de angină pectorală ($-3,7 \pm 0,5$ episoade vs. $-1,9 \pm 0,6$ episoade, respectiv, $p = 0,03$).²⁰⁵ Cefaleea a fost cel mai frecvent eveniment advers.

Într-un studiu mic nerandomizat ($n = 73$), activatorul receptorului gamma activat de proliferator de peroxizomi (PPAR- γ) pioglitazona (15-30 mg/zi) adăugat la CCB a fost asociat cu o suprimare mai bună a spasmului coronarian indus de acetilcolină în comparație cu CCB singuri (50% vs. 21,00%, $p < 21,00\%$).²⁰⁶ Reabilitarea cardiacă efectuată cu antrenament de exerciții în intervalul aerob după-amiaza (când episoadele vasospastice sunt mai puțin probabile) poate ajuta, de asemenea, la ameliorarea simptomelor.²⁰⁷

Au fost raportate succese anecdotice cu estra diol (la femeile aflate în postmenopauză),²⁰⁸ blocarea ganglionului stelat stâng,²⁰⁹ simpatectomie toracică²¹⁰ vitamina C,²¹¹ glu-tation²¹² (antioxidant), guanetidină (medicament antiadrenergic care reduce eliberarea de norepinefrină în nervul simpatic) cu clonidină,²¹³ și corticosteroizi.²¹⁴ Sulfat de magneziu (infuzie IV de 0,27 mM/kg)²¹⁵,²¹⁶ și denervarea cardiacă completă prin autotransplant^{217,218} au fost folosite istoric, dar au dat rezultate îndoielnice.

Studiile de tomografie cu coerență optică (OCT) indică faptul că eroziunea intimală, întreruperea capacului fibros și neregularitatea lumenului se găsesc mai frecvent la locul spasmului focal.²¹⁹ Dacă este adevărată, această observație deschide ușa PCI selectivă în segmentele coronariene spasmodice, care a fost efectuată istoric la indivizi foarte simptomatici.^{220, 221}

ANGINA REFRACTARĂ LA PACIENȚI CU DISFUNCȚIE MICROVASCULARĂ CORONARĂ

Dincolo de stenozele coronariene epicardice ușor vizibile, disfuncția microvasculară coronariană este probabil o întrerupere a fluxului sanguin la majoritatea pacienților cu CAD avansat. În timp ce algoritmii de diagnostic^{222, 223} au fost propuse pentru disfuncția microvasculară coronariană în absența CAD obstructivă, documentarea reactivității coronare anormale, a vasospasmului sau a indicelui de perfuzie miocardică la pacienții cu CAD avansat poate fi o provocare (vezi Fig. 27.3). Pacienții cu durere toracică și CAD neobstructivă au o prevalență ridicată a anomaliei microvasculare coronariene.²²⁴ Recunoașterea faptului că angina, ischemia și durerea cardiacă sunt toate posibile cu arterele coronare neocluzive este un pas important în tratamentul unui mare contingent de pacienți cu dureri toracice persistente. Disfuncția microvasculară poate să nu conducă la ischemie miocardică detectabilă atunci când sunt utilizate metode de diagnostic scintigrafice standard, din cauza distribuției dispersate a defectelor de perfuzie în microvasculatură și poate să nu conducă la disfuncție contractilă măsurabilă din cauza funcției contractile păstrate a țesutului miocardic neischemic din jur.

Derivați de xantină

Opțiunile terapeutice pentru disfuncția microvasculară sunt revizuite în detaliu în capitolele 5 și 25. În ceea ce privește pacienții cu simptome refractare, derivații de xantină oferă o - opțiune de tratament atrăgătoare din punct de vedere conceptual, deoarece antagonizează efectul adenozei, care favorizează

teoretic redistribuirea fluxului sanguin coronarian către zonele cu disfuncție microvasculară.²²⁵ Adenoza realizează vasodilatație maximă independent de endotelu. Ca răspuns la adenoza, segmentele microvasculare disfuncționale nu reușesc să se vasodilate, în timp ce segmentele microvasculare sănătoase o fac. Se crede că antagoniștii adenozei constring selectiv microcirculația coronariană nedisfuncțională și previn recaptarea norepinefrinei în terminațiile nervoase simpatice.²²⁶ Antagoniștii adenozei pot avea, de asemenea, un efect analgezic prin prevenirea efectului de sensibilizare al adenozei asupra nociceptorilor implicați în durerea cardiacă.²²⁷ Pentoxifilină,²²⁸ bamifilină,²²⁹ și amonifilină^{230,231} au fost testate la pacienți cu sindrom X, cu succes variabil. Într-un studiu mic, dublu-orb, încrucișat, 13 pacienți au fost randomizați fie la aminofilină orală (225-350 mg de două ori pe zi) fie la placebo timp de 3 săptămâni. Aminofilina a dus la o durată totală mai bună a efortului comparativ cu placebo (632 ± 202 s vs. 522 ± 264 s), dar nu a reușit să îmbunătățească episodul de angină pectorală.²³⁰ Nu există dovezi suficiente pentru a susține utilizarea derivaților de xantină în angina pectorală refractară. Derivații de xantină au primit o clasă IIb (nivel de evidență B) de către ESC pentru tratamentul pacienților cu angină microvasculară.¹¹

Blocarea receptorilor endotelinei-1

Endotelina (ET) este o peptidă care mediază vasoconstricția. Blocarea receptorilor endotelinei-1 (ET-1) a fost testată la pacienții cu IM acut sub premisa că ar îmbunătăți funcția microvasculară.²³² Dovezile experimentale sugerează că ET-1 este esențială pentru a media vasospasmul coronarian și că blocarea receptorului ET-1 poate preveni într-adevăr - vasospasmul²³³ și îmbunătățirea funcției microvasculare.²³⁴ Blocarea selectivă a receptorilor ET-1 este o strategie promițătoare, dar nu a fost testată corespunzător la pacienții cu angină pectorală din cauza disfuncției microvasculare.²³⁵

TERAPII NEINVAZIVE

Terapia cu unde de șoc extracorporală Terapia cu unde de șoc extracorporală (ESWT) folosește pulsuri de presiune acustică scurte, de energie scăzută și de mare amplitudine, - furnizate focal în segmentele cardiace ischemice. Ca răspuns la câmpul acustic, microbulele care apar în mod natural în interiorul și în exteriorul miocitelor oscilează și se prăbușesc pentru a exercita un stres focal de forfecare care favorizează eliberarea in situ a citokinelor proangiogenice, cum ar fi factorul 1 derivat din celulele stromale și VEGF^{236, 237} și recrutarea celulelor progenitoare.^{238, 239} După cum sa observat în alte afecțiuni, cum ar fi bolile ortopedice și ale țesuturilor moi, ESWT poate exercita un efect vasodilatator precoce în inima ischemică, care poate explica debutul precoce al ameliorării anginei asociate cu ESWT în angina refractară.²⁴⁰

ESWT este aplicat în timpul diastolei prin intermediul unei R electrocardiografice pentru a evita aritmiile ventriculare maligne teoretice și este administrat neinvaziv sub ghidare ecografică pentru a viza zona de graniță dintre miocardul ischemic și cel sănătos, în speranța de a promova angiogeneza. Deși protocoalele variază, ESWT se administrează în mod obișnuit pe parcursul a nouă ședințe care durează aproximativ 20 de minute fiecare, timp de 3 luni, împărțite în trei grupuri de trei ședințe pe săptămână urmate de un interval fără tratament de 3 săptămâni (pentru a permite efectul de neovascularizare). În timpul fiecărei ședințe, până la 10 puncte focale sunt pulsate în mod repetat (de până la 200 de ori) cu unde de șoc cu energie

IV

scăzută ($0,09 \text{ mJ/mm}^2$ care reprezintă aproximativ o zecime din energia furnizată pentru litotripsia renală).²⁴¹ Tratamentul este în general bine tolerat, fără semne de disconfort,

MANAGEMENT efecte secundare sau leziuni miocardice ²⁴⁰⁻²⁴² Pacienții cu o fereastră acustică slabă sunt candidați la fel de slabi pentru ESWT. ESWT este considerat sigur chiar și la un nivel de energie ridicat (cum este cazul litotripsiei renale), deoarece exercită un efect diferențial asupra țesuturilor elastice și calcificate.

În studiile nerandomizate, ESWT a fost asociată cu o îmbunătățire a simptomelor și a ratelor de spitalizare la pacienții cu CAD avansat. Dacă ESWT îmbunătățește sau nu perfuzia miocardică este încă controversat. ^{240, 242-243} Terapia cu unde de șoc a fost studiată inadecvat în angina pectorală refractară. O meta-analiză din 2015 a rezumat experiența clinică în boala cardiacă ischemică și a inclus șase studii randomizate (total $n = 307$ participanți) și opt studii nerandomizate (total $n = 209$ pacienți). În această analiză, terapia cu unde de șoc a fost asociată cu o îmbunătățire a clasei anginei CCS ($-0,86$; 95% CI, $-1,2$ până la $-0,65$; $p < 0,001$), un aport săptămânal redus de nitrați ($-0,71$; 95% CI $-1,08$ până la $-0,33$; $p < 0,01$, cu o îmbunătățire a calității vieții) și o îmbunătățire a calității vieții. SAQ 5,64, 95% CI, 3,12-8,15 $p < 0,001$), comparativ cu o intervenție simulată sau cu o terapie medicală standard ²⁴⁴. Doar un studiu a folosit generarea corespunzătoare a secvenței aleatoare și orbirea. ²⁴⁵ În studiul lor, Wang și colab. a comparat două protocoale ESWT (accelerate peste 1 lună față de standard peste 3 luni) cu o intervenție simulată la 55 de pacienți cu angină refractară nepotrivită pentru revascularizare. Atât protocoalele ESWT accelerate, cât și cele standard au îmbunătățit distanța medie a testului de mers pe jos de 6 minute la 12 luni în comparație cu intervenția simulată ($329 \text{ m} \pm 134 \text{ m}$ până la $452 \text{ m} \pm 117 \text{ m}$ față de $344 \text{ m} \pm 106 \text{ m}$ până la $478 \text{ m} \pm 105 \text{ m}$ față de $364 \text{ m} \pm 105 \text{ m}$ vs. m, respectiv $p = 0,02$). ESWT a fost, de asemenea, asociată cu o îmbunătățire semnificativă a clasei anginei CCS. Sunt necesare dovezi suplimentare înainte ca acest tratament să poată fi adoptat pe scară largă în practica clinică.

Contrapulsatie externa imbunatatita

Contrapulsarea externă îmbunătățită (EECP) folosește trei seturi de manșete pneumatice în jurul extremităților inferioare, care imită extern ceea ce face o pompă cu balon intra-aortic în interior. ²⁴⁶ Umflarea promptă a manșetelor la debutul diastolei mărește fluxul sanguin coronarian, în timp ce deflația imediat înainte de sistolă scade postsarcina și mărește întoarcerea venoasă. ²⁴⁷ Se crede că perfuzia coronară diastolică augmentată recrutează colaterale coronariene ²⁴⁸ și favorizează eliberarea de citokine proangiogenice. ^{249,250} EECP a fost asociată cu o funcție endotelială îmbunătățită și cu efectul de antrenament periferic. ²⁵¹ EECP îmbunătățește, de asemenea, TA sistolică la pacienții cu angină refractară. ^{5a}

În angina refractară, EECP a fost testată într-un singur studiu randomizat, Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP), care a comparat EECP standard (cu umflarea manșetei de până la 350 mm Hg) cu o contrapulsare inactivă (umflarea manșetei mai mică de 75 mm Hg) la 139 de pacienți cu angină refractară CAD. Tratamentele au fost administrate ca 35 de ședințe a câte 1 oră fiecare timp de 4 până la 7 săptămâni. Contrapulsatia inactivă a fost menită ca un control pentru a păstra aspectul și senzația unei contrapulsări reale fără a crește TA diastolică și a crește perfuzia coronariană. Obiectiv, EECP a îmbunătățit timpul până la deprimarea segmentului ST de 1 mm comparativ cu intervenția simulată ($+37 \text{ s} \pm 11 \text{ s}$ vs. $-4 \text{ s} \pm 12 \text{ s}$; $p = 0,01$), dar nu a îmbunătățit semnificativ durata totală a exercițiului. ²⁵³ Variația numărului zilnic de angină a fost îmbunătățită numeric, dar nu statistic, la pacienții tratați cu EECP ($-0,11 \pm 0,21$ episoade vs. $0,13 \pm 0,22$

episoade; $p = 0,09$), în timp ce utilizarea zilnică a nitraților cu acțiune scurtă nu a arătat nicio diferență semnificativă. O meta-analiză care a inclus 18 studii prospective nerandomizate și 1768 de pacienți a sugerat că clasa anginei s-a îmbunătățit cu cel puțin o clasă CCS la 85% dintre pacienții tratați cu EECP (95% CI, 0,81-0,88). ²⁵⁴ EECP a fost, de asemenea, asociată cu îmbunătățirea calității vieții, ²⁵⁵ perfuzie miocardică, ²⁵⁶ și reducerea persistentă a MACE. ²⁵⁴ Deoarece EECP se bazează pe ECG, poate fi dificil de utilizat la pacienții cu fibrilație atrială rapidă sau cu ectopie ventriculară frecventă. EECP este contraindicată la pacienții cu anevrism aortic abdominal, insuficiență aortică și HP decompensată. Pacienții cu boală arterială periferică severă pot beneficia mai puțin de la EECP, având în vedere creșterea redusă transmisă inimii. EECP a primit o indicație de clasă IIb în Statele Unite și Canada și o clasă IIa în Europa pentru gestionarea anginei refractare de clasă III și IV a CCS. În viitor, dispozitivele de contrapulsare endovasculară pot ajuta la amplificarea fluxului coronarian la pacienții cu CAD avansat. ²⁵⁷

Reabilitare cardiacă

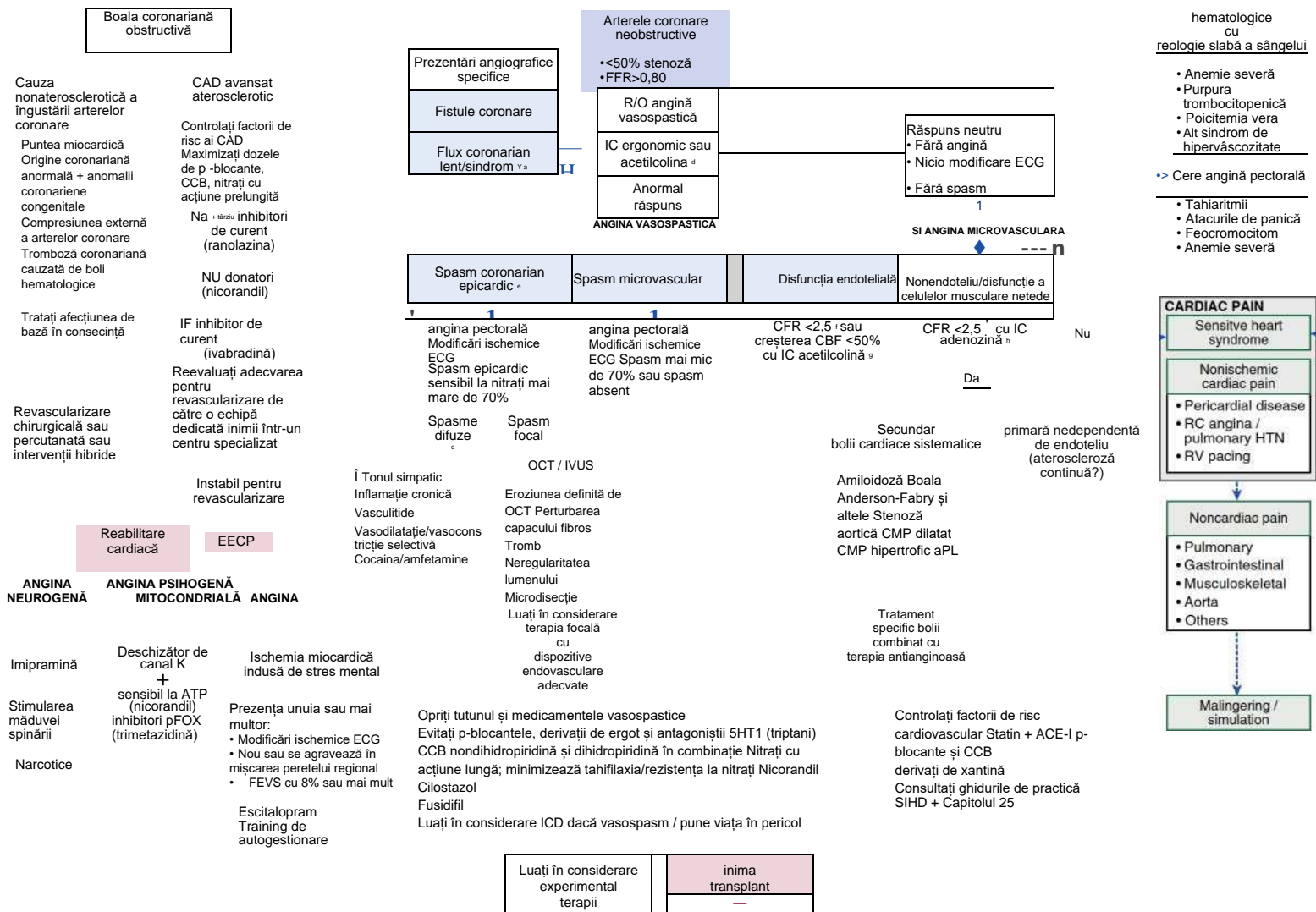
Ideea de a exercita pacienții cu angină CCS clasă III/IV pare contraindicativă pentru majoritatea clinicienilor din cauza fricii de a declanșa aritmii maligne legate de ischemie sau sindroame coronariene acute. Cu toate acestea, s-a demonstrat că reabilitarea îmbunătățește calitatea vieții mai multor populații cu boală cardiacă ischemică. În prezent, ghidurile de practică nu abordează conceptul de reabilitare cardiacă la pacienții cu angină refractară. ^{172, 258} Majoritatea pacienților cu angină refractară sunt relativ stabili și nu prezintă risc imediat de apariție a unui eveniment advers. ^{5,259}

Într-un studiu mic, 42 de pacienți cu angină refractară au fost randomizați la un program de exerciții de reabilitare cardiacă în ambulatoriu de 8 săptămâni sau la niciun exercițiu. ²⁶⁰ Programul a implicat sesiuni de condiționare aerobică supravegheată într-un centru dedicat, combinate cu exerciții la domiciliu și a avut ca scop îmbunătățirea capacității funcționale și a forței musculare. În timpul efortului, pacienților li s-a cerut să facă exerciții la 60% până la 75% din rezerva lor de frecvență cardiacă estimată în funcție de vârstă (când s-a păstrat FEVS) sau 40% până la 60% (când FEVS a fost mai mică de 40%). Participanții randomizați la reabilitare cardiacă nu au experimentat nicio deteriorare a frecvenței și severității anginei și au putut să-și mărească distanța parcursă cu aproximativ 50 m. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență în severitatea sau frecvența anginei pectorale între grupuri, posibil datorită unei adaptări a pragului ischemic la pacienții alocați reabilitării. ²⁶¹ O validare a siguranței reabilitării cardiacei într-un studiu cu putere adecvată trebuie efectuată înainte de a putea fi recomandată pe scară largă la pacienții cu angină refractară.

Într-un studiu similar, antrenamentul cu exerciții pe intervale aerobice după-amiaza a redus numărul de episoade de angină la 26 de pacienți cu angină vasospastică documentată. ²⁰⁷ Autorii au emis ipoteza că exercițiile fizice au redus angina spastică coronariană prin îmbunătățirea funcției endoteliale și reducerea stresului oxidativ.

CUM SE ABORDA PACIENȚI CU ANGINĂ REFRACTARĂ

Conceptul de angină refractară a evoluat dintr-un concept de CAD avansat care nu poate fi controlat de un



SMOCHIN. 27.8 Angine refractare unite. Schema de culori a cutiei: *Albastru*, stare de prezentare; *alb*, algoritmi de diagnosticare; *verde*, diagnostice; *roz*, tratamente specifice.

- Sindromul Y este o entitate clinică disputată, definită ca prezența anginei pectorale cu artere coronare neobstructive și o opacificare întârziată marcată a vascularizației distale. ²⁶³
 - Modificări ale electrocardiogramei ischemice (ECG) înregistrate în cel puțin două derivații contigue pe ECG cu 12 derivații și definite ca o supradenivelare tranzitorie a segmentului ST de 0,1 mV sau mai mult, o depresiune ST de 0,1 mV sau mai mult sau noi unde U negative.
 - Definit ca având loc în mai mult de un studiu colaborativ în segmentul coronarian de chirurgie a arterei coronare sau în mai mult de o arteră coronară.
 - Nitrați cu acțiune prelungită și blocanții canalelor de calciu (CCB) trebuie reținute timp de 48 de ore sau mai mult. Ergonovina intracoronariană invazivă sau acetilcolină ar trebui rezervate pacienților cu risc ridicat sau pacienților cu simptomatologie ridicată. Testarea hiperventilației a fost propusă ca test alternativ la pacienții suspecți de angină vasospastică cu frecvență scăzută a episoadelor. ¹⁸⁶
 - Spasmul indus de cateter nu este considerat diagnostic pentru angina vasospastică.
 - În literatură au fost propuse diferite limite de diagnosticare a rezervei de flux coronarian (CFR), cu 2,5 și mai mici fiind mai sensibile și 2,0 și mai mici fiind mai specifice. Măsurătorile invazive ale CFR (Doppler intracoronar, apoi modificarea) sunt considerate standardul de aur, dar a fost propusă și rezerva invazivă de perfuzie miocardică, în special prin utilizarea tomografiei cu emisii de pozitroni și prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă. Imagistica neinvazivă nu permite discriminarea bolii epicardice și microvasculare și se corelează slab cu metodele invazive de cuantificare. ²²⁴ De asemenea, testele neinvazive care se bazează pe contractilitate (cum ar fi ecocardiografia) pot să nu fie adecvate pentru a detecta defecte de perfuzie microvasculară din cauza naturii rare a ischemiei combinate cu funcția contractilă păstrată a țesutului miocardic neischemic din jur.
 - Testul presor la rece a fost propus ca o alternativă la acetilcolină pentru a evalua disfuncția microvasculară dependentă de endotelii. Cu toate acestea, un test presor la rece nu este, în general, recomandat pentru detectarea spasmului epicardic. ¹⁸⁶
 - Spasmul epicardic sau lipsa unui flux sanguin coronarian crescut de cel puțin 50% ca răspuns la nitratul intracoronarian, este, de asemenea, sugestiv pentru o disfuncție macrovasculară nonendotelială.
- ACE-I*, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; *aPL*, sindrom antifosfolipidic; *ATP*, adenosin trifosfat; *CABG*, grefa de bypass coronarian; *CAD*, boala coronariană; *CBF*, flux sanguin coronarian; *CCB*, blocante ale canalelor de calciu; *CFR*, rezerva de flux coronarian; *CIHD*, boală cardiacă ischemică cronică; *CMP*, cardiomiopatie; *CTO*, ocluzie totală cronică; *ECG*, electrocardiogramă; *EECP*, contrapulsare externă îmbunătățită; *FFR*, rezerva fracționată de debit; receptor *5HT1*, 5-hidroxitriptamină; *HTA*, hipertensiune arterială; *IC*, intracoronarian; *ICD*, defibrilator cardioverter implantabil; *IVUS*, ecografie intravasculară; *FEVS*, fracția de ejeție a ventriculului stâng; *IM*, infarct miocardic; *Na⁺*, sodiu; *NO*, oxid nitric; *OCT*, tomografie cu coerență optică; *PCI*, intervenție coronariană percutanată; *pFOX*, oxidarea parțială a acizilor grași; *R/O*, exclude; *RV*, ventriculul drept; *SIHD*, boala cardiacă ischemică stabilă.

combinație de terapie medicală, angioplastie și chirurgie de bypass coronarian³ la un concept de durere cardiacă cauzată de ischemie secundară CAD avansată, disfuncție microvasculară sau spasm și perpetuată din cauza unei disfuncții neurogenice, psihologice sau mitocondriale. Fig. 27.8 propune o abordare algoritmică a unei game largi de prezentări pentru angina pectorală refractară. Când CAD obstructivă este considerată principala explicație pentru ischemia miocardică, la dozele maxime tolerabile de p-blocante, nitrați cu acțiune prelungită și CCB trebuie adăugate medicamente antianginoase de linia a doua, cum ar fi ranolazina, nicorandil sau ivabradina. Inadecvarea revascularizării ulterioare este o decizie dinamică care se poate schimba în timp ca răspuns la caracteristicile specifice pacientului și la expertiza medicală disponibilă. Intervenția chirurgicală PCI sau bypass ar trebui să fie reținută atunci când nu pot fi încercate în mod rezonabil sau nu se așteaptă să se îmbunătățească perfuziunea, așa cum este determinat de o decizie consensuală a unei echipe cardiace cu interes în domeniul anginei refractare.¹⁹⁶ Dacă este necesar, angiografia coronariană trebuie repetată periodic, chiar și la pacienții considerați anterior nepotriviți pentru revascularizare, deoarece boala ar fi putut progresa în noi segmente coronariene acum susceptibile de revascularizare. Acest lucru se observă frecvent la pacienții care suferă de o deteriorare bruscă a anginei. Când revascularizarea nu este posibilă, pot fi luate în considerare EECp și reabilitarea supravegheată. Când simptomele persistă în ciuda multelor terapii anti-ischemice, componenta neurogenă a durerii cardiace poate fi atenuată cu imipramină, SCS și în cele din urmă cu narcotice.

Un mesaj cheie din Fig. 27.8 este că angina pectorală refractară este posibilă la pacienții cu artere coronare aparent normale. Atunci când nu sunt prezente artere coronare obstructive semnificative, angina vasospastică și disfuncția microvasculară trebuie excluse în mod oficial. Diagnosticul neinvaziv al anginei vasospastice este dificil, deoarece majoritatea modalităților nu vor discrimina între boala epicardică și microvasculară și nu vor documenta natura dinamică a fluxului sanguin coronarian. Testele de provocare intracoronariană cu ergonovină și acetilcolină pot fi încercate la pacienții cu artere coronare aparent normale pentru a documenta prezența spas epicardice sau microvasculare. În funcție de răspunsul observat (focal vs. difuz), au fost propuse diferite terapii. În toate cazurile, tutunul trebuie descurajat și medicamentele vasospastice întrerupte. CCB și nitrații sunt pilonul de bază în tratamentul anginei vasospastice, dar nicorandilul și cilostazolul au fost utilizate cu succes în cazuri selectate. În prezența anginei vasospastice care pune viața în pericol, trebuie luat în considerare un defibrilator cardioverter implantabil (ICD).²⁶²

În absența anginei vasospastice și a disfuncției endoteliale, disfuncția microvasculară independentă de endoteliu poate fi diagnosticată prin măsurarea variației rezervei de flux coronarian ca răspuns la adenoza IC. Ori de câte ori nu este posibilă sau nu se dorește o evaluare invazivă, cuantificarea neinvazivă a rezervei de perfuzie miocardică prin scanare (MPTR) și perfuzie cardiacă (MPTR) se poate lua în considerare imagistica prin rezonanță magnetică (CMR). Când este detectată, disfuncția microvasculară trebuie abordată ca o tulburare primară, cu excepția cazului în care o boală cardiacă sistemică este diagnosticată concomitent, așa cum este cazul diferitelor boli de stocare sau cu cardiomiopatie hipertrofică.

În cele din urmă, atunci când nici boala epicardică, nici - disfuncția microvasculară nu pot fi obiectivate, trebuie luate în considerare tulburările de percepție inadecvată a durerii cardiace

și durerea cardiacă neischemică. În astfel de cazuri, bolile psihice, abuzul de substanțe și comportamentul de căutare de droguri ar trebui să fie considerate diagnostice alternative. Confruntarea cu aceste diverse prezentări complexe necesită adesea clinici interdisciplinare, specializate, cu îngrijire clinică avansată și implementarea abordărilor psihologice și de autogestionare.¹⁸⁹

Referințe

- Jolicœur EM, Granger CB, Henry TD și colab.: Probleme clinice și de cercetare privind boala coronariană cronică avansată: partea I: terapii contemporane și emergente, *Am Heart J* 155:418-434, 2008.
- McGillion M, L'Allier PL, Arthur H și colab.: Recomandări pentru promovarea îngrijirii canadienilor care trăiesc cu angină pectorală refractară: o declarație de poziție a Societății Canadei Cardiovasculare, *Can J Cardiol* 25:399-401, 2009.
- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al.: The problem of chronic refractory angina; raport de la ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina, *Eur Heart J* 23: 355-370, 2002.
- Williams B, Menon M, Satran D și colab.: Pacienții cu boală coronariană care nu pot fi supuși revascularizării tradiționale: prevalență și mortalitate la 3 ani, *Catheter Cardiovasc Interv* 75: 886-891, 2010.
- Henry TD, Satran D, Hodges JS, et al.: Long-term survival in patients with refractory angina, *Eur Heart J* 34:2683-2688, 2013.
- Campbell AR, Satran D, Zenovich AG și colab.: Contrapulsarea externă îmbunătățește tensiunea arterială sistolică la pacienții cu angină refractară, *Am Heart J* 156:1217-1222, 2008.
- Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ: Eficacitatea relativă a medicamentelor antianginoase utilizate ca terapie suplimentară la pacienții cu angină stabilă: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Eur J Prev Cardiol* 22:837-848, 2015.
- Husted SE, Ohman EM: Terapii farmacologice și emergente în tratamentul anginei cronice, *Lancet* 386:691-701, 2015.
- Charlier R, Deltour G, Tondeur R, Binon F: Studii în seria benzofuranului. VII. Studiu farmacologic preliminar al 2-butil-3-(3,5-diido-4-beta-N-dietilaminoetoxibenzoil)-benzofuran, *Arch Int Pharmacodyn Ther* 139:255-264, 1962.
- Singh BN, Vaughan Williams EM: Efectul amiodaronei, un nou medicament anti-anginos, asupra mușchilor cardiaci, *Br J Pharmacol* 39:657-667, 1970.
- Meyer BJ, Amann FW: Eficacitatea antianginoasă suplimentară a amiodaronei la pacienții cu angină pectorală limitată, *Am Heart J* 125:996-1001, 1993.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, și colab.: 2013 Ghidurile ESC privind managementul bolii coronariene stabile: Grupul de lucru pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 34:2949-3003, 2013.
- McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD: Ranolazina stimulează oxidarea glucozei în inimile de goblin normoxice, ischemice și ischemice reperfuzate, *Circulation* 93:135-142, 1996.
- Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC și colab.: Efectele electrofiziologice ale ranolazinei, un nou agent antianginos cu proprietăți antiaritmice, *Circulation* 110:904-910, 2004.
- Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H: Inhibarea curentului de sodiu tardiv ca principiu potențial de dioprotecție a mașinii: efectele ranolazinei inhibitorului de curent de sodiu tardiv, *Heart* 92 (Suppl 4): iv6-iv14, 2006.
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD: Metabolismul substratului miocardic în inima normală și în deficiență, *Physiol Rev* 85:1093-1129, 2005.
- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO și colab.: Efectele ranolazinei cu atenolol, amlodipină sau diltiazem asupra toleranței la efort și frecvenței anginei la pacienții cu angină cronică severă: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 291:309-316, 2004.
- Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang JZ, Meng L: Eficacitatea antianginoasă a ranolazinei atunci când este adăugată la tratamentul cu amlodipină: studiul ERICA (Eficacitatea Ranolazinei în angina cronică), *J Am Coll Cardiol* 48:566-575, 2006.
- Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, și colab.: Evaluarea ranolazinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și angină cronică stabilă: rezultate din studiul clinic randomizat TERISA (Evaluarea ranolazinei în diabet de tip 2 la subiecți cu angină cronică stabilă), *J Am Coll* 2013.
- Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, și colab.: Eficacitatea ranolazinei la pacienții cu observații de angină cronică din MERLIN-TIMI randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în non-denivelarea segmentului ST) Triolii coronarieni acut *J Am J Triolii*, 53:1510-1516, 2009.
- Weisz G, Genereux P, Iniguez A și colab.: Ranolazina la pacienții cu revascularizare incompletă după intervenție coronariană percutanată (RIVER-PCI): un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, *Lancet* 387:136-145, 2016.
- Alexander KP, Weisz G, Prather K și colab.: Efectele ranolazinei asupra anginei pectorale și a calității vieții după intervenția coronariană percutanată cu revascularizare incompletă: rezultate din studiul Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI), *Circulation* 133: 39-47, 2016.
- Jolicœur EM, Ohman EM, Temple R și colab.: Probleme clinice și de cercetare privind boala coronariană cronică avansată partea II: proiectarea studiului, rezultatele și problemele de reglementare, *Am Heart J* 155:435-444, 2008.
- Villano A, Di FA, Nerla R și colab.: Efectele ivabradinei și ranolazinei la pacienții cu angină pectorală microvasculară, *Am J Cardiol* 112:8-13, 2013.
- Mehta PK, Goykhan P, Thomson LE și colab.: Ranolazina ameliorează angina pectorală la femeile cu dovezi de ischemie miocardică, dar fără boală coronariană obstructivă, *JACC Cardiovasc Imaging* 4:514-522, 2011.
- Stone PH, Chaitman BR, Stocke K și colab.: Mecanismul anti-ischemic de acțiune al ranolazinei în boala cardiacă ischemică stabilă, *J Am Coll Cardiol* 56:934-942, 2010.
- Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, și colab.: Un studiu randomizat, controlat cu placebo de inhibare tardivă a curentului de Na (ranolazina) în disfuncția microvasculară coronariană (CMD): impact asupra anginei și rezervei de perfuzie miocardică, *Eur Heart J* 37:1504-1513, 2016.
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD: Trimetazidina medicamentul antianginos schimbă metabolismul energetic cardiac de la oxidarea acizilor grași la oxidarea glucozei prin inhibarea tiolazei mitocondriale cu lanț lung 3-cetoacil coenzima A, *Circ Res* 86:580-588, 2000.
- Henry TD, Satran D, Jolicœur EM: Tratamentul anginei refractare la pacienții neadevăți pentru revascularizare, *Nat Rev Cardiol* 11:78-95, 2014.
- Cavar M, Ljubkovic M, Bulat C și colab.: Trimetazidina nu alterează oxidarea substratului metabolic în mitocondriile cardiace ale populației de pacienți țintă, *Br J Pharmacol* 173:1529-1540, 2016.
- Liu Z, Chen JM, Huang H și colab.: Efectul protector al trimetazidinei asupra ischemiei miocardice/leziunilor de reperfuzie prin activarea căii de semnalizare AMPK și ERK, *Metabolism* 65:122-130, 2016.

31. Khan M, Meduru S, Mostafa M, și colab.: Trimetazidina, administrată la debutul reperfuziei, ameliorează disfuncția miocardică și leziunea prin activarea proteinei kinazei activate de mitogen p38 și semnalizarea Akt, *Journal Pharmacol Exp Ther* 333:421-429, 2010.
32. Szwed H, Sadowski Z, Elkowski W, și colab.: Tratamentul combinat în angina de efort stabil folosind trimetazidină și metoprolol: rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, multicentric (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLland, *Eur Heart J* 22:2267-2274, 2001.
33. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J: Trimetazidine pentru angina pectorală stabilă, *Cochrane Database Syst Rev* CD003614, 2005.
34. Masmoudi K, Masson H, Gras V, Andrejak M: Reacții adverse extrapiramidale asociate cu trimetazidina: o serie de 21 de cazuri, *Fundam Clin Pharmacol* 26:198-203, 2012.
35. Lyon LJ, Nevins MA, Risch S, Henry S: Maleat de perhexilină în tratamentul anginei pectorale, *Lancet* 1:1272-1274, 1971.
36. Burns-Cox CJ, Chandrasekhar KP, Ikram H, și colab.: Evaluarea clinică a maleatului de perhexilină la pacienții cu angină pectorală, *Br Med J* 4:586-588, 1971.
37. Fraser DM, Campbell IW, Miller HC: Neuropatie periferică și autonomă după tratament cu maleat de perhexilină, *Br Med J* 2:675-676, 1977.
38. Singlas E, Goujet MA, Simon P: Farmacocinetica maleatului de perhexilină la pacienții cu angină cu și fără neuropatie periferică, *Eur J Clin Pharmacol* 14:195-201, 1978.
39. Singlas E, Goujet MA, Simon P: Maleat de perhexilină: relație între efectele secundare, concentrațiile plasmatiche și rata metabolismului (traducere a autorului), *Nouv Presse Med* 7:1631-1632, 1978.
40. Barclay ML, Sawyers SM, Begg EJ și colab.: Correlation of CYP2D6 genotype with perhexiline phenotype metabolizer status, *Pharmacogenetics* 13:627-632, 2003.
41. Chong CR, Drury NE, Licari G și colab.: Manipularea stereoselectivă a perhexilinei: implicații privind acumularea în miocardul uman, *Eur J Clin Pharmacol* 71:1485-1491, 2015.
42. Kennedy JA, Kiosoglous AJ, Murphy GA, Pelle MA, Horowitz JD: Efectul perhexilinei și oxfenicinei asupra funcției miocardice și metabolismului în timpul ischemiei/reperfuziei cu flux scăzut în inima izolată de șobolan, *J Cardiovasc Pharmacol* 36:794-801, 2000.
43. Opie LH, Lopaschuck GD: Combustibili, metabolism aerob și anaerob. În Opie LH, editor: *Heart Physiology, From Cell to Circulation*, ed 4, Philadelphia, 2004, Lippincott, Williams, Wilkins, pp 306-354.
44. Ashrafian H, Horowitz JD, Frenneaux MP: Perhexiline, *Cardiovasc Drug Rev* 25:76-97, 2007.
45. Yin X, Dwyer J, Langley SR și colab.: Efectele comutatorului de combustibil indus de perhexilină asupra proteomului și metabolismului cardiac, *J Mol Cell Cardiol* 55:27-30, 2013.
46. Barry WH, Horowitz JD, Smith TW: Comparatie între potența inotropă negativă, reversibilitatea și efectele asupra influxului de calciu a șase antagoniști ai canalelor de calciu în celulele miocardice cultivate, *Br J Pharmacol* 85:51-59, 1985.
47. Grima M, Velly J, Decker N, Marciniak G, Schwartz J: Efectele inhibitoare ale unor kilamine ciclohexilale legate de perhexilina asupra influxului de sodiu, legarea [3H]batrachotoxinei A 20-alfa-benzoat și [3H]nitrendipină și asupra contracțiilor atriului stâng al cobaiului: 1988.
48. Ono H, Kimura M: Efectul vasodilatatorilor antagoniști de Ca²⁺, diltiazem, nifedipină, perhexilină și verapamil, asupra agregării plachetare in vitro, *Arzneimittelforschung* 31:1131-1134, 1981.
49. Killalea SM, Krum H: Revizuirea sistematică a eficacității și siguranței perhexilinei în tratamentul bolii cardiace ischemice, *Am J Cardiovasc Drugs* 1:193-204, 2001.
50. Cole PL, Beamer AD, McGowan N și colab.: Eficacitatea și siguranța maleatului de perhexilină în angina refractară. Un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo al unui nou agent antianginos, *Circulation* 81:1260-1270, 1990.
51. White HD, Lowe JB: Eficacitatea antianginoasă a maleatului de perhexilină la pacienții refractari la blocarea receptorilor beta adrenergici, *Int J Cardiol* 3:145-155, 1983.
52. Phan TT, Shivu GN, Choudhury A, și colab.: Experiență multicentrică privind utilizarea perhexilinei în insuficiența cardiacă cronică și angina pectorală refractară: medicament vechi, speranță nouă, *Eur J Heart Fail* 11:881-886, 2009.
53. Gupta AK, Winchester D, Pepine CJ: Molecule antagoniste în tratamentul anginei, *Expert Opin Pharmacother* 14:2323-2342, 2013.
54. Drake FT, Haring O, Singer DH, Dimberger G: Proceedings: evaluarea eficacității anti-aritmice a maleatului de perhexilină la pacienții ambulatori prin monitorizarea Holter, *Postgrad Med J* 49(Suppl 3):52-63, 1973.
55. Arduini A, Zammit VA: O lecție de tenis: practică ascuțită în știința din spatele cazului Sharapova, *Postgrad Med J* 92:429-430, 2016.
56. Simkhovich BZ, Shutenko ZV, Meirena DV, și colab.: 3-(2,2,2-Trim etilhidrazin ium) propionat (THP) - un nou inhibitor al gamma-butyrobetainei hidroxilazei cu proprietăți cardioprotectoare, *Biochem Pharmacol* 37:195-202, 1988.
57. Zammit A, Ramsay RR, Bonomini M, Arduini A: Carnitine, mitochondrial function and therapy, *Adv Drug Deliv Rev* 61:1353-1362, 2009.
58. Dzerve V: O îmbunătățire dependentă de doză a toleranței la efort la pacienții cu angină stabilă tratați cu midronat: un studiu clinic „MILSS I”, *Medicina (Kaunas)* 47:544-551, 2011.
59. Treese N, Erbel R, Meyer J: Acute hemodynamic effects of nicorandil in coronary artery disease, *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3): S52-S56, 1992.
60. Aizawa T, Ogasawara K, Nakamura F, și colab.: Effect of nicorandil on coronary spasm, *Am J Cardiol* 63:751-759, 1989.
61. Munzel T, Daiber A, Gori T: Terapia cu nitrați: aspecte noi privind acțiunea moleculară și toleranța, *Circulation* 123:2132-2144, 2011.
62. Dutra MM, Nascimento Junior EB, Godin AM și colab.: Activarea căilor opioide mediază activitatea nicorandilului în modelele experimentale de durere nociceptivă și inflamatorie, *Eur J Pharmacol* 768:160-164, 2015.
63. Nishimura M, Okamoto Y, Takatani T și colab.: Îmbunătățirea metabolismului acizilor grași miocardici prin nicorandil oral la pacienții cu hemodializă fără boală coronariană, *J Nephrol* 28:227-234, 2015.
64. Di SS, Liguori V, Pettito M, et al.: O comparație dublu-orb a nicorandilului și metoprololului în angina pectorală de efort stabil, *Cardiovasc Drugs Ther* 7:119-123, 1993.
65. Hughes LO, Rose EL, Lahiri A, Raftery EB: Comparatie între nicorandil și atenolol în angina pectorală stabilă, *Am J Cardiol* 66:679-682, 1990.
66. Doring G: Eficacitatea antianginoasă și anti-ischemică a nicorandilului în comparație cu izosorbid-5-mononitrat și izosorbid dinitrat: rezultate din două studii multicentrice, dublu-orb, randomizate cu pacienți stabili cu boală coronariană, *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3): S74-S81, 1992.
67. Guernonprez JL, Blin P, Peterlongo F: O comparație dublu-orb a eficacității pe termen lung a unui deschidere de canal de potasiu și a unui antagonist de calciu în angina pectorală stabilă, *Eur Heart J* 14 (Suppl B): 30-34, 1993.
68. Efectul nicorandilului asupra evenimentelor coronariene la pacienții cu angină stabilă: studiul randomizat Impact of Nicorandil in Angina (IONA), *Lancet* 359:1269-1275, 2002.
69. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ: Eficacitatea relativă a medicamentelor antianginoase utilizate ca terapie suplimentară la pacienții cu angină stabilă: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Eur J Prev Cardiol* 22:837-848, 2015.
70. Toquero L, Briggs CD, Bassuini MM, Rochester JR: Ulcerația anală asociată cu nicorandil: serie de cazuri și revizuire a literaturii, *Colorectal Dis* 8:717-720, 2006.
71. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, Jahnechen E, Roskamm H: Diferențele în efectele antiischemice ale molsidominei și izosorbid dinitrat (ISDN) în timpul administrării acute și pe termen scurt în angina pectorală stabilă, *Eur Heart J* 12:994-999, 1991.
72. Scharl M, Dougherty C, Rutsch W, Schmutzler H: Efecte hemodinamice ale molsidominei, izosor bide dinitrat și nifedipină în repaus și în timpul exercițiului, *Am Heart J* 109:649-653, 1985.
73. Belhassen L, Carville C, Pelle G, et al.: Molsidomine îmbunătățește vasodilatația dependentă de flux în arterele chiale ale sutiului la pacienții cu boală coronariană, *J Cardiovasc Pharmacol* 35:560-563, 2000.
74. Messin R, Boxho G, De Smedt J, Buntinx IM: Efectul acut și cronic al eliberării prelungeite a molsidominei asupra capacității de exercițiu la pacienții cu angină pectorală stabilă, un studiu clinic încrucișat dublu-orb versus placebo, *J Cardiovasc Pharmacol* 25:558-563, 1995.
75. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T și colab.: Eficacitatea și siguranța molsidominei o dată pe zi la pacienții cu angină pectorală stabilă, *Int J Cardiol* 98:79-89, 2005.
76. Barbato E, Herman A, Benit E și colab.: Efectul pe termen lung al molsidominei, un donator direct de oxid nitric, ca tratament suplimentar, asupra disfuncției endoteliale la pacienții cu angină pectorală stabilă supuși intervenției coronariene percutanate: rezultate ale studiului MEDCOR, *Atherosclerosis* 240:15-451.
77. Messin R, Bruhwyl J, Dubois C, Famaey JP, Geczy J: Tolerabilitate la tratamentul de 1 an cu molsidomină o dată pe zi la pacienții cu angină stabilă, *Adv Ther* 23:601-614, 2006.
78. Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway, *N Engl J Med* 329:2002-2012, 1993.
79. Lerman A, Burnett Jr JC, Higano ST, McKinley LJ, Holmes Jr DR: Suplimentarea cu L-arginina pe termen lung îmbunătățește funcția endotelială coronariană a vaselor mici la om, *Circulation* 97:2123-2128, 1998.
80. Ceremuzynski L, Chamec T, Herbaczyńska-Cedro K: Efectul L-argininei orale suplimentare asupra capacității de efort la pacienții cu angină pectorală stabilă, *Am J Cardiol* 80:331-333, 1997.
81. Ruel M, Beanlands RS, Lortie M, și colab.: Tratamentul concomitent cu L-arginină orală îmbunătățește eficacitatea angiogenezei chirurgicale la pacienții cu boală coronariană difuză severă: studiul controlat randomizat de modular endotelial în terapia angiogenică, *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:707-872-720-707.
82. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K: Eficacitatea ivabradinei, un nou inhibitor selectiv I(f), în comparație cu atenolol la pacienții cu angină cronică stabilă, *Eur Heart J* 26:2529-2536, 2005.
83. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T: Eficacitatea inhibitorului curent I(f) ivabradină la pacienții cu angină pectorală stabilă cronică care primesc terapie cu beta-blocant: un studiu de 4 luni, randomizat, controlat cu placebo, *Eur Heart J* 30:540-548, 2009.
84. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R: Ivabradină pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng (FRUMOS): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Lancet* 372:807-816, 2008.
85. Fox K, Ford I, Steg PG și colab.: Ivabradine în boala coronariană stabilă fără insuficiență cardiacă clinică, *N Engl J Med* 371:1091-1099, 2014.
86. Ambrosio G, Komajda M, Mugelli A, et al.: Management of stable angina: a commentary on the European Society of Cardiology guidelines, *Eur J Prev Cardiol*, 23(13):1401-1412, 2016 sep.
87. Cammarano C, Silva M, Comee M, Donovan JL, Malloy MJ: Meta-analiza ivabradinei la pacienții cu boală coronariană stabilă cu și fără disfuncție ventriculară stângă, *Clin Ther* 38:387-395, 2016.
88. Rajendra NS, Ireland S, George J, și colab.: Perspective mecaniciste în utilizarea terapeutică a alopurinolului în doze mari în angina pectorală, *J Am Coll Cardiol* 58:820-828, 2011.
89. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A: Alopurinol în doze mari îmbunătățește funcția endotelială prin reducerea profundă a stresului oxidativ vascular și nu prin scăderea acidului uric, *Circulation* 114:2508-2516, 2006.
90. Noman A, Ang DS, Ogston S și colab.: Efectul dozei mari de alopurinol asupra efortului fizic la pacienții cu angină cronică stabilă: un studiu încrucișat randomizat, controlat cu placebo, *Lancet* 375:2161-2167, 2010.
91. Leschke M: Reologie și boală coronariană, *Dtsch Med Wochenschr* 133(Suppl 8):S270-S273, 2008.
92. Leschke M, Schoebel FC, Mecklenbeck WG și colab.: Terapia intermitentă cu urokinază pe termen lung la pacienții cu boală coronariană în stadiu terminal și angină pectorală refractară: un studiu randomizat cu răspuns la doză, *J Am Coll Cardiol* 27:575-584, 1996.
93. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al.: Evenimente adverse asociate cu administrarea de testosteron, *N Engl J Med* 363:109-122, 2010.
94. Kloner RA, Carson 3rd C, Dobs A, Kopecky S, Mohler 3rd ER: Testosteron and cardiovascular disease, *J Am Coll Cardiol* 67:545-557, 2016.
95. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS: Terapia de testosteron transdermic cu doze mici îmbunătățește pragul anginei la bărbații cu angină cronică stabilă: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Circulation* 102:1906-1911, 2000.
96. Mathur A, Malkin C, Saeed B și colab.: Beneficiile pe termen lung ale terapiei de substituție cu testosteron asupra pragului anginei și aterosclerozei la bărbați, *Eur J Endocrinol* 161:443-449, 2009.
97. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, și colab.: Efectul anti-ischemic acut al testosteronului la bărbații cu boală coronariană, *Circulation* 99:1666-1670, 1999.
98. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL și colab.: Riscurile și beneficiile estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: principalele rezultate ale studiului controlat randomizat al Women's Health Initiative, *JAMA* 288:321-333, 2002.
99. Chandrasekar B, Nattel S, Tanguay JF: Protecția endotelială a arterei coronare după livrarea locală a 17beta-estradiol în timpul angioplastiei cu balon într-un model porc: o nouă abordare farmacologică potențială pentru îmbunătățirea funcției endoteliale, *J Am Coll Cardiol* 38:1570-1576, 2001.
100. Knutti J, Kallikoski R, Janatuinen T și colab.: Efectul tratamentului cu hormoni estradiol-drospirenonă asupra rezervei de perfuzie miocardică la femeile în postmenopauză cu angină pectorală, *Am J Cardiol* 99:1648-1652, 2007.
101. Sanderson JE, Haines CJ, Yeung L, și colab.: Acțiunea anti-ischemică a terapiei de substituție hormonală combinată continuă estrogen-progestativ la femeile în postmenopauză cu angină pectorală stabilă: un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu grupe paralele, *J Cardiovasc Pharmacol* 380:3,72-2008:3.
102. Trippodo NC, Fox M, Natarajan V, și colab.: Inhibarea combinată a endopeptidazei neutre și a enzimelor de conversie a angiotensinei la hamsterii cardiomiopati cu insuficiență cardiacă compensată, *J Pharmacol Exp Ther* 267:108-116, 1993.
103. Chaitman BR, Iвлеva AY, Ujda M, și colab.: Eficacitatea antianginoasă a omapatrilat la pacienții cu angină pectorală cronică, *Am J Cardiol* 95:1283-1289, 2005.
104. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, și colab.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure, *N Engl J Med* 371:993-1004, 2014.
105. Yao Y, Feng Y, Lin W: Revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate care compară pilulele de picurare compuse dandhen și dinitratul de izosorbid în tratarea anginei pectorale, *Int J Cardiol* 182:46-47, 2015.
106. Jia Y, Huang F, Zhang S, Leung SW: Este pilula picurătoare dandhen (*Salvia miltiorrhiza*) mai eficientă decât dinitratul de izosorbid în tratarea anginei pectorale? O revizuire sistematică a trialurilor randomizate controlate, *Int J Cardiol* 157:330-340, 2012.
107. Wang G, Wang L, Xiong ZY, Mao B, Li TQ: Peletă de salvia compusă, o medicină tradițională chineză, pentru tratamentul anginei pectorale stabile cronice în comparație cu nitrați: o meta-analiză, *Med Sci Monit* 12:Sr1-7, 2006.
108. Ren Y, Li D, Zheng H, și colab.: Aplicarea acupuncturii la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă: protocolul de studiu al unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat, *Evid Based Complement Alternat Med* 2014:619706, 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/6/197106>.
109. Li D, Yang M, Zhao L și colab.: Acupunctura pentru angina pectorală cronică, stabilă și o investigație a caracteristicilor specificității acupuncturii: protocol de studiu pentru un studiu controlat randomizat multicentric, *Trials* 15:50, 2014.
110. Azzalini L, Vo M, Dens J, Agostoni P: Mituri de demontat pentru a îmbunătăți managementul, trimiterea și rezultatele la pacienții cu ocluzie totală cronică a unei artere coronare epicardice, *Am J Cardiol* 116:1774-1780, 2015.

111. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, și colab.: 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Dezvoltat cu contribuția specială a European Cardio-Thoracic Intervention Association of Heart-ICAP Percutaneous Association 35:2541-2619, 2014.
112. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 criterii de utilizare adecvate pentru actualizarea focalizată asupra revascularizării coronariene: un raport al Fundației American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, Society of Thoracic Interventions Ang, Societatea Americană de Intervenție Cardiovasculară, Societatea și Asociația Americană de intervenție cardiovasculară. pentru Chirurgie Toracică, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, *J Am Coll Cardiol* 59:857-881, 2012.
113. Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M și colab.: Meta-analiză a rezultatelor clinice ale pacienților care au suferit intervenții coronariene percutanate pentru ocluzii totale cronice, *Am J Cardiol* 115:1367-1375, 2015.
114. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F și colab.: Rezultate imediate și rezultat clinic pe un an după intervenții coronariene percutanate în ocluzii totale cronice: date dintr-un studiu observațional, prospectiv, multicentric (TOAST-GISE), *J Am Coll Cardiol* 41:1672-1678, 2003.
115. Jolicoeur EM, Sketch MJ, Wojdyla DM și colab.: Intervenții coronare percutanate și rezultate cardiovasculare pentru pacienții cu ocluzii totale cronice, *Catheter Cardiovasc Interv* 79:603-612, 2012.
116. Borgia FF, Viceconte NF, Ali OF și colab.: Supraviețuirea cardiacă îmbunătățită, lipsa de MACE și calitatea vieții legate de angină după recanalizarea reușită percutanată a ocluziilor totale cronice ale arterei coronare, *Int J Cardiol* 161:31-38, 2012.
117. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH: Obstrucția microvasculară și fenomenul de nerefux după intervenția coronariană percutanată, *Circulation* 117:3152-3156, 2008.
118. Ladwiniec A, Cunningham MS, Rossington J, și colab.: Disfuncția microvasculară în urma imediată a recanalizării cronice a ocluziei coronariene totale, *Catheter Cardiovasc Interv* 87:1071-1079, 2016.
119. Werner GS, Emig U, Bahrmann P, Ferrari M, Figulla HR: Recuperarea funcției microvasculare afectate în miocardul dependent de colateral după recanalizarea unei ocluzii coronariene totale cronice, *Heart* 90:1303-1309, 2004.
120. Beck CS, Leighninger DS: Operations for coronary artery disease, *J Am Med Assoc* 156:1226-1233, 1954.
121. Beck CS, Leighninger DS: Baza științifică pentru tratamentul chirurgical al bolii coronariene, *J Am Med Assoc* 159:1264-1271, 1955.
122. Wising PJ: Operația Beck-I pentru angina pectorală: aspecte medicale, *Acta Med Scand* 174:93-98, 1963.
123. Jolicoeur EM, Banai S, Henry TD și colab.: Un studiu de fază II, controlat simulator, dublu-orb care testează siguranța și eficacitatea reducerii de sinus coronarian la pacienții cu angină refractară: protocol de studiu pentru un studiu controlat randomizat, *Trials* 14:46, 2013.
124. Mohl W, Simon P, Neumann F, Schreiner W, Punzengruber C: Evaluarea clinică a ocluziei sinusului coronarian intermitent controlat prin presiune: studiu randomizat în timpul chirurgiei arterei coronare, *Ann Thorac Surg* 46:192-201, 1988.
125. van de Hoef TP, Nijveldt R, van der Ent M, și colab.: Ocluzie a sinusului coronarian intermitent controlat prin presiune (PICSO) în infarctul miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: rezultate ale studiului de fezabilitate și siguranță Prepare RAMSES, *EuroIntervention* 11:37-44, 2015.
126. Mohl W, Kaigana I, Bergmeister H, Rattay F: Intermittent pressure elevation of the coronary venous system as a method to protect ischemic myocard, *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 4:66-69, 2005.
127. Ido A, Hasebe N, Matsushashi H, Kikuchi K: Ocluzia sinusului coronar îmbunătățește fluxul collateral coronarian și reduce ischemia subendocardică, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H1361-H1367, 2001.
128. Beyar R, Guerci AD, Halperin HR, Tsitlik JE, Weisfeldt ML: Intermittent coronary sinus occlusion after coronary artery ligation results in venous retroperfusion, *Circ Res* 65:695-707, 1989.
129. Konigstein M, Verheye S, Jolicoeur EM, Banai S: Narrowing of the coronary sinus: a device-based therapy for persistent angina pectoris, *Cardiology in Review* 24:238-243, 2016.
130. Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, și colab.: Eficacitatea unui dispozitiv pentru îngustarea sinusului coronar în angina refractară, *N Engl J Med* 372:519-527, 2015.
131. Henry TD, Anexa BH, McKendall GR și colab.: The VIVA trial: vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis, *Circulation* 107:1359-1365, 2003.
132. Simons M, Anexa BH, Laham RJ, și colab.: Tratamentul farmacologic al bolii coronariene cu factor de creștere fibroblast 2 recombinant: studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat, *Circulation* 105:788-793, 2002.
133. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, et al.: Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stabile angina pectoris, *Circulation* 105:1291-1297, 2002.
134. Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ și colab.: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al terapiei genice Ad5FGF-4 și efectul său asupra perfuziei miocardice la pacienții cu angină stabilă, *J Am Coll Cardiol* 42:1339-1347, 2003.
135. Henry TD, Grines CL, Watkins MW și colab.: Efectele Ad5FGF-4 la pacienții cu angină pectorală: o analiză a datelor cumulate din studiile AGENT-3 și AGENT-4, *J Am Coll Cardiol* 50:1038-1046, 2007.
136. Kastrup J, Jorgensen E, Ruck A și colab.: Terapia genică directă a factorului de creștere a endoteliului vascular al plasmidii intramiocardice A165 la pacienții cu angină pectorală severă stabilă Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo: trial Euroinject One, *J Am Coll Cardiol* 45:982-988, 2005.
137. Stewart DJ, Kutryk MJ, Fitchett D, și colab.: Terapia genică VEGF nu reușește să îmbunătățească perfuzia miocardului ischemic la pacienții cu boală coronariană avansată: rezultatele studiului NORTHERN, *Mol Ther* 17:1109-1115, 2009.
138. Giusti II, Rodrigues CG, Salles FB și colab.: Dozele mari de factor de creștere vascular endotelial 165 în siguranță, dar tranzitoriu, îmbunătățesc perfuzia miocardică în boala ischemică fără opțiune, *Hum Gene Ther Methods* 24:298-306, 2013.
139. Favaloro L, Diez M, Mendiz O și colab.: Transferul genei VEGF mediat de plasmide în doze mari este sigur la pacienții cu boală cardiacă ischemică severă (Genesis-I). Un studiu de fază I, deschis, de doi ani, *Catheterization Cardiovasc Interv* 82:899-906, 2013.
140. Losordo DW, Dimmeler S: Angiogeneza și vasculogeneza terapeutică pentru boala ischemică. Partea I: citokine angiogene, *Circulation* 109:2487-2491, 2004.
141. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C și colab.: Terapia cu celule stem pentru boala cardiacă ischemică cronică și insuficiența cardiacă congestivă, *Cochrane Database Syst Rev* Cd007888, 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007888.pub2>.
142. Losordo DW, Henry TD, Davidson C și colab.: Terapia cu celule intramiocardice, autologă CD34+ pentru angina refractară, *Circ Res* 109:428-436, 2011.
143. Losordo DW, Schatz RA, White CJ și colab.: Transplantul intramiocardic al celulelor stem autologă CD34+ pentru angina pectorală intratabilă: un studiu dublu-orb, randomizat controlat de fază I/IIa, *Circulation* 115:3165-3172, 2007.
144. van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SLMA și colab.: Injecția intramiocardică de celule de măduvă osoasă pentru ischemia miocardică cronică: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 301:1997-2004, 2009.
145. Wang S, Cui J, Peng W, Lu M: Terapie cu celule stem CD34+ autologă intracoronare pentru angina pectorală intratabilă, *Cardiology* 117:140-147, 2010.
146. Tse HF, Thambar S, Kwong YL și colab.: Studiu prospectiv randomizat de implantare endomiocardică directă a celulelor măduvei osoase pentru tratamentul bolilor coronariene severe (procesul PROTECT-CAD), *Eur Heart J* 28:2998-3005, 2007.
147. Povsic TJ, Junge C, Nada A, și colab.: Un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat activ, neorb standard de îngrijire care evaluează eficacitatea și siguranța administrării intramiocardice de celule CD34+ autolog la pacienții cu angină refractară: proiectarea studiului RENEW, *Am Heart J* 541:865, 2015.
148. Jimenez-Quevedo P, Gonzalez-Ferrer JJ, Sabate M și colab.: Celule progenitoare CD133(+) selectate pentru a promova angiogeneza la pacienții cu angină refractară: rezultatele finale ale studiului randomizat PROGENERATOR, *Circ Res* 115:950-960, 2014.
149. Li N, Yang YJ, Zhang Q și colab.: Terapie cu celule stem este un instrument promițător pentru angina pectorală refractară: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *Can J Cardiol* 29:908-914, 2013.
150. Lee FY, Chen YL, Sung PH și colab.: Transfuzia intracoronară a celulelor CD34+ derivate din circulație îmbunătățește funcția ventriculară stângă la pacienții cu boală coronariană difuză în stadiu terminal, nepotrivită pentru intervenția coronariană, *Crit Care Med* 43:2117-2132, 2015.
151. Henry TD, Schaefer GL, Traverse JH și colab.: Autolog CD34+ Cell Therapy for Refractory Angina: 2-year Outcomes from the ACT34-CMI Study, *Cell Transplant* 25:1701-1711, 2016.
152. Povsic TJ, Henry TD, Traverse JH și colab.: Procesul RENEW: eficacitatea și siguranța administrării de celule CD34+ autolog intramiocardice la pacienții cu angină refractară, *JACC Cardiovasc Interv* 9:1576-1585, 2016.
153. Mathiasen AB, Haack-Sorensen M, Jorgensen E, Kastrup J: Autotransplantul celulelor stromale mezenchimale de la măduva osoasă la inimă la pacienții cu boală coronariană stabilă severă și angină refractară - urmărirea finală de 3 ani, *Int J Cardiol* 170:246-251, 2013.
154. Mann I, Rodrigo SF, van Ramshorst J, și colab.: Injecția repetată intramiocardică a celulelor măduvei osoase la pacienții care au răspuns anterior cu angină refractară îmbunătățește din nou perfuzia miocardică, plângerile anginoase și calitatea vieții, *Circ Cardiovasc Interv* 8, 2015. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENT.115.002740>.
155. San Mauro MP, Patronelli F, Spinelli E și colab.: Nervii inimii: o revizuire cuprinzătoare cu un punct de vedere clinic, *Neuroanatomy* 8:26-31, 2009.
156. Foreman RD: Mecanismele durerii cardiace, *Annu Rev Physiol* 61:143-167, 1999.
157. Rosen SD: De la inimă la creier: geneza și procesarea durerii cardiace, *Can J Cardiol* 28:S7-S19, 2012.
158. Deer TR, Mekhalil N, Provenzano D și colab.: Utilizarea adecvată a neurostimulării măduvei spinării și a sistemului nervos periferic pentru tratamentul durerii cronice și al bolilor ischemice: Comitetul de consens privind adecvarea neuromodulării, *Neuromodulation* 17:515-550, 2014. discuție 550.
159. Prager JP: Ce ne spune mecanismul de stimulare a măduvei spinării despre sindromul durer regional complex? *Pain Med* 11:1278-1283, 2010.
160. Latif OA, Nedeljkovic SS, Stevenson LW: Stimularea măduvei spinării pentru angina pectorală cronică intratabilă: o teorie unificată asupra mecanismului său, *Clin Cardiol* 24:533-541, 2001.
161. Hautvast RW, Blankensma PK, DeJongste MJ, și colab.: Efectul stimulării măduvei spinării asupra fluxului sanguin miocardic evaluat prin tomografie cu emisii de pozitroni la pacienții cu angină pectorală refractară, *Am J Cardiol* 77:462-467, 1996.
162. de Jongste MJ, Haaksma J, Hautvast RW și colab.: Efectele stimulării măduvei spinării asupra ischemiei miocardice în timpul vieții de zi cu zi la pacienții cu boală coronariană severă. Un studiu electrocardiografic prospectiv ambulator, *Br Heart J* 71:413-418, 1994.
163. Kingma Jr JG, Linderth B, Ardel JL și colab.: Terapie de neuromodulație nu influențează distribuția fluxului sanguin sau dinamica ventriculului stâng în timpul ischemiei miocardice acute, *Auton Neurosci* 91:47-54, 2001.
164. Taylor RS, De VJ, Buchser E, DeJongste MJ: Stimularea măduvei spinării în tratamentul anginei refractare: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMC Cardiovasc Disord* 9:13, 2009.
165. Kujaic V, Eliasson T, Mannheim C și colab.: Evaluarea influenței stimulării măduvei spinării asupra funcției ventriculare stângi la pacienții cu angină pectorală severă: un studiu ecocardiografic, *Eur Heart J* 14:1238-1244, 1993.
166. Zipes DP, Neuzil P, Theres H și colab.: Determinarea fezabilității neuromodulării măduvei spinării pentru tratamentul insuficienței cardiace sistolice cronice: studiul DEFEAT-HF, *JACC Heart Fail* 4:129-136, 2016.
167. Levy RM: Stimularea măduvei spinării pentru angina pectorală refractară medical: se poate resuscita terapia? *Neuromodulation* 14:1-5, 2011.
168. Kumar K, Rizvi S: Cost-eficacitatea terapiei de stimulare a măduvei spinării în managementul durerii cronice, *Pain Med* 14:1631-1649, 2013.
169. Tsigaridas N, Naka K, Tsapogas P, Pelechas E, Damigos D: Stimularea măduvei spinării în angina refractară. O revizuire sistematică a studiilor randomizate controlate, *Acta Cardiol* 70:233-243, 2015.
170. Andrell P, Yu W, Gersbach P și colab.: Efectele pe termen lung ale stimulării măduvei spinării asupra simptomelor anginei și a calității vieții la pacienții cu angină pectorală refractară - rezultate din Studiul European Angina Registry Link Study (EARL), *Heart* 96:1132-1136, 2010.
171. Buiten MS, DeJongste MJ, Beese U: Stimularea nervoasă electrică subcutanată: o metodă fezabilă și nouă pentru tratamentul pacienților cu angină refractară, *Neuromodulation* 14:258-265, 2011.
172. McGillion M, Arthur HM, Cook A, și colab.: Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines, *Can J Cardiol* 28(Suppl A):S20-S41, 2012.
173. Guinand A, Noble S, Frei A, et al.: Stimulatori extracardiaci: ce trebuie să știe cardiologii? *Europace* 18(9):1299-1307, 2016.
174. Dobias M, Michalek P, Neuzil P, Stritesky M, Johnston P: Tratamentul intervențional al durerii în angina refractară. O revizuire, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Republica Cehă* 158:518-527, 2014.
175. Moore R, Groves D, Hammond C, Leach A, Chester MR: Simpatiectomia temporară în tratamentul anginei cronice refractare, *J Pain Symptom Manage* 30:183-191, 2005.
176. Forouzanfar T, van Kleef M, Weber WE: Leziuni de radiofrecvență ale ganglionului stelat în sindroamele durerii cronice: analiza retrospectivă a eficacității clinice la 86 de pacienți, *Clin J Pain* 16:164-168, 2000.
177. Roy C, Chatterjee N: Ablația prin radiofrecvență a ganglionului stelat la un pacient cu sindrom de durere regională complexă, *Saudi J Anaesth* 8:408-411, 2014.
178. Richter A, Cederholm I, Fredrikson M și colab.: Efectul analgeziei epidurale toracice pe termen lung asupra anginei pectorale refractare: o experiență de 10 ani, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26:822-828, 2012.
179. Gramling-Babb P, Miller MJ, Reeves ST, Roy RC, Zile MR: Tratamentul anginei pectorale refractare medical și chirurgical cu analgezie epidurală toracică înaltă: experiență clinică inițială, *Am Heart J* 133:648-655, 1997.
180. Cannon III RO, Quyyumi AA, Mincemeyer R, și colab.: Imipramine în pacienți cu durere toracică în ciuda angiogramelor coronariene normale, *N Engl J Med* 330:1411-1417, 1994.
181. Cox ID, Hann CM, Kaski JC: Doza mică de imipramină îmbunătățește durerea toracică, dar nu calitatea vieții la pacienții cu angină pectorală și angiogram coronariene normale, *Eur Heart J* 19:250-254, 1998.
182. Wei J, Rooks C, Ramadan R și colab.: Meta-analiză a ischemiei miocardice induse de stres mental și a evenimentelor cardiace ulterioare la pacienții cu boală coronariană, *Am J Cardiol* 114:187-192, 2014.
183. Ma H, Guo L, Huang D și colab.: Rolul microvasculaturii miocardice în ischemia miocardică indusă de stres mental, *Clin Cardiol* 39:234-239, 2016.
184. Jiang W, Boyle SH, Ortel TL și colab.: Agregarea trombocitelor și ischemia miocardică indusă de stres mental: rezultate din studiul Responses of Myocardial Ischemia to Escitalopram Treatment (REMIT), *Am Heart J* 169:496-507.e1, 2015.

185. Yoshida K, Utsunomiya T, Morooka T, și colabor.: Testul de stres mental este un inductor eficient al anginei pectorale vasospastice: comparație cu presor rece, hiperventilație și test de efort în două etape, *Int J Cardiol* 70:155-163, 1999.
186. Ghid pentru diagnosticul și tratamentul pacienților cu angină vasospastică (angina spastică coronariană) (JCS 2013), *Circ J* 78:2779-2801, 2014.
187. Dimsdale JE: Stresul psihologic și bolile cardiovasculare, *J Am Coll Cardiol* 51:1237-1246, 2008.
188. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M și colabor.: Efectul escitalopramului asupra ischemiei miocardice induse de stres mental: rezultate ale studiului REMIT, *JAMA* 309:2139-2149, 2013.
189. McGillion M, Arthur H, Victor JC, Watt-Watson J, Cosman T: Eficacitatea intervențiilor psihoeducative pentru îmbunătățirea simptomelor, a calității vieții legate de sănătate și a bunăstării psihologice la pacienții cu angină stabilă, *Curr Cardiol Rev* 4:1-11, 2008.
190. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N: Angina pectoris. I. O formă variantă de angină pectorală; raport preliminar, *Am J Med* 27:375-388, 1959.
191. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al.: Standardizarea internațională a criteriilor de diagnostic pentru angina vasospastică, *Eur Heart J*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv35r10.1093/eurheartj/ehv351>.
192. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, și colabor.: Spasmul microvascular coronarian cauzează ischemie miocardică la pacienții cu angină vasospastică, *J Am Coll Cardiol* 39:847-851, 2002.
193. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, și colabor.: Angina pectoris cauzată de spasm microvascular coronarian, *Lancet* 351:1165-1169, 1998.
194. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G și colabor.: Utilitatea clinică, caracteristicile angiografice și evaluarea siguranței testării provocării acetilcolinei intracoronariene la 921 de pacienți albi consecutivi cu artere coronare neobstructive, *Circulation* 129:1723-1730, 2014.
195. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR și colabor.: Câteva gânduri despre vasculopatia femeilor cu boală cardiacă ischemică, *J Am Coll Cardiol* 47:S30-S35, 2006.
196. Jolicoeur EM, Cartier R, Henry TD și colabor.: Pacienții cu boală coronariană nepotrivită pentru revascularizare: definiții, principii generale și o clasificare, *Can J Cardiol* 28(Suppl A):S50-S59, 2012.
197. Yasue H, Takizawa A, Nagao M și colabor.: Prognostic pe termen lung pentru pacienții cu angină variantă și factori influenți, *Circulation* 78:1-9, 1988.
198. Taylor SH: Utilitatea amlopirdinei pentru angina pectorală, *Am J Cardiol* 73:28a-33a, 1994.
199. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al.: The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina, *Circ J* 80:289-298, 2016.
200. Araki H, Hayata N, Matsuguchi T, Nakamura M: Efectele nicorandilului asupra anginei pectorale de repaus și efort care nu răspunde la terapia combinată cu un antagonist de calciu și nitrat oral, *Clin Ther* 9:174-182, 1987.
201. Phaneuf DC, Waters DD, Dauwe F, et al.: Varianta refractară de angină controlată cu terapie medicamentoasă combinată la un pacient cu o singură arteră coronară, *Cathet Cardiovasc Diagn* 6:413-421, 1980.
202. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A: Inhibarea rho-kinazei cu fasudil intracoronar previne ischemia miocardică la pacienții cu spasm microvascular coronarian, *J Am Coll Cardiol* 41:15-19, 2003.
203. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, și colabor.: Suppression of coronary artery spasm by the Rhokinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angin, *Circulation* 105:1545-1547, 2002.
204. Shiraishi Y, Kanmura Y, Itoh T: Efectul cilostazolului, un inhibitor al fosfodiesterazei de tip III, asupra creșterii [Ca²⁺]_i induse de histamină și a forței în artera cerebrală medie a iepurelui, *Br J Pharmacol* 123:869-878, 1998.
205. Shin ES, Lee JH, Yoo SY și colabor.: Un studiu randomizat, multicentric, dublu orb, controlat cu placebo pentru a evalua eficacitatea și siguranța cilostazolului la pacienții cu angină vasospastică, *Heart* 100:1531-1536, 2014.
206. Morita S, Mizuno Y, Harada E și colabor.: Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activator receptor gamma activator, suppreses coronary spasm, *Coron Artery Dis* 25:671-677, 2014.
207. Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E și colabor.: Antrenamentul cu exerciții în intervalul aerobic după-amiază reduce atacurile de angină spastică coronariană în combinație cu îmbunătățirea funcției endoteliale, stresul oxidativ și inflamația, *Coron Artery Dis* 24:177-182, 2013.
208. Kawano H, Motoyama T, Hirai N și colabor.: Suplimentarea cu estradiol suprimă atacurile induse de hiperventilație la femeile aflate în postmenopauză cu variantă de angină, *J Am Coll Cardiol* 37:735-740, 2001.
209. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, et al.: Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm, *Int J Cardiol* 161:e7-e9, 2012.
210. Cardona-Guarache R, Pozen J, Jahangiri A și colabor.: Simpatectomie toracică pentru spasm sever al arterei coronare multivasale refractare, *Am J Cardiol* 117:159-161, 2016.
211. Kugiyama K, Motoyama T, Hirashima O, și colabor.: Vitamina C atenuează reactivitatea vasomotorie anormală în arterele coronare spastice la pacienții cu angină spastică coronariană, *J Am Coll Cardiol* 32:103-109, 1998.
212. Kugiyama K, Miyao Y, Sakamoto T, și colabor.: Glutational atenuează constricția coronariană la aceticolină la pacienții cu angină spastică coronariană, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H264-H271, 2001.
213. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A: Varianta refractară de angină ameliorată de guanetidină și clonidină, *Am J Cardiol* 62:832-833, 1988.
214. Dominguez Franco AJ, Gomez Doblas JJ, Garcia Pinilla JM și colabor.: Tratatamentul anginei vasospastice refractare cu corticosteroizi. Un raport de caz, *Int J Cardiol* 118:e51-e53, 2007.
215. Miyagi H, Yasue H, Okumura K, și colabor.: Effect of magnesium on angin attack induced by hyperventilation in patients with variant angin, *Circulation* 79:597-602, 1989.
216. Sueda S, Saeki H, Otani T și colabor.: Eficacitatea limitată a magneziului pentru tratamentul anginei variante, *J Cardiol* 34:139-147, 1999.
217. Clark DA, Quint RA, Mitchell RL, Angell WW: Spasm al arterei coronare. Management medical, denervare chirurgicală și autotransplant, *J Thorac Cardiovasc Surg* 73:332-339, 1977.
218. Bertrand ME, Lablancche JM, Tilman PY, et al.: Treatment of a severe coronary artery spasm, refractory to complete denervation of the heart (autotransplantation), *Arch Mal Coeur Vaiss* 75:717-723, 1982.
219. Shin ES, Ann SH, Singh GB și colabor.: Caracteristici morfologice definite de OCT ale locurilor de spasm ale arterei coronare în angina vasospastică, *JACC Cardiovasc Imaging* 8:1059-1067, 2015.
220. Gasparone A, Tomai F, Versaci F, și colabor.: Plasarea stentului arterei coronare la pacienții cu variantă de angină refractară la tratamentul medical, *Am J Cardiol* 84:96-98, 1999. A8.
221. Chu G, Zhang G, Zhang Z și colabor.: Rezultatul clinic al stentului coronarian la pacienții cu angină variantă refractară la tratamentul medical: o analiză consecutivă într-un singur centru, *Med Princ Pract* 22:583-587, 2013.
222. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R: Angina pectoris și ischemia miocardică în absența bolii coronariene obstructive: considerații practice pentru testele de diagnostic, *JACC Cardiovasc Interv* 7:453-463, 2014.
223. Zaya M, Mehta PK, Merz CN: Testare provocatoare pentru reactivitatea coronariană și spasm, *J Am Coll Cardiol* 63:103-109, 2014.
224. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al.: Prevalența disfuncției microvasculare coronariene în rândul pacienților cu durere toracică și boală coronariană neobstructivă, *JACC Cardiovasc Interv* 8:1445-1453, 2015.
225. Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S: Management of microvascular angina pectoris, *Am J Cardiovasc Drugs* 14:31-40, 2014.
226. Minamino T, Kitakaze M, Morioka T și colabor.: Bidirectional effects of aminophylline on myocardial ischemia, *Circulation* 92:1254-1260, 1995.
227. Gasparone A, Crea F, Tomai F, și colabor.: Substance P potențează efectele algogenice ale infuziei intraarterial de adenosină, *J Am Coll Cardiol* 24:477-482, 1994.
228. Insel J, Halle AA, Mirvis DM: Eficacitatea pentoxifilinei la pacienții cu angină pectorală stabilă, *Angiology* 39:514-519, 1988.
229. Lanza GA, Gasparone A, Pasceri V, et al.: Effects of bamiphylline on exercise testing in patients with syndrom X, *G Ital Cardiol* 27:50-54, 1997.
230. Elliott PM, Krzyzowska-Dickinson K, Calvino R, Hann C, Kaski JC: Efectul aminofilinei orale la pacienții cu angină și arteriogramă coronariene normale (sindrom cardiac X), *Heart* 77:523-526, 1997.
231. Radice M, Giudici V, Pusineri E, și colabor.: Efecte diferite ale administrării acute de aminofilină și nitroglicerina asupra capacității de efort la pacienții cu sindrom X, *Am J Cardiol* 78:88-92, 1996.
232. Adlbrecht C, Andreas M, Redwan B și colabor.: Blocarea sistemică a receptorilor endotelinei în sindromul coronarian acut cu supradenivelare a segmentului ST protejează microvascularizarea: un studiu pilot randomizat, *EuroIntervention* 7:1386-1395, 2012.
233. Osugi T, Saitoh S, Matsumoto K și colabor.: Efectul preventiv al antagonistului receptorului de endotelină cronică de tip A asupra spasmului microvascular coronarian indus de denudarea repetată a endotelului arterei coronare epicardice la porci, *J Atheroscler Thromb* 17:54-63, 2010.
234. Saitoh S, Matsumoto K, Kamioka M și colabor.: Noua cale a endotelinei-1 și a speciilor reactive de oxigen în vasospasmul coronarian cu disfuncție endotelială, *Coron Artery Dis* 20:400-408, 2009.
235. Kothawade K, Bairey Merz CN: Disfuncția coronariană microvasculară la femei: fiziopatologie, diagnostic și management, *Curr Probl Cardiol* 36:291-318, 2011.
236. Nishida T, Shimokawa H, Oi K și colabor.: Terapia cu unde de șoc cardiac extracorporeal ameliorează în mod semnificativ disfuncția miocardică indusă de ischemie la porci in vivo, *Circulation* 110:3055-3061, 2004.
237. Aicher A, Heeschen C, Sasaki K și colabor.: Undă de șoc cu energie scăzută pentru îmbunătățirea recrutării celulelor progenitoare endoteliale: o nouă modalitate de creștere a eficacității terapiei celulare în ischemia cronică a membrilor posterioare, *Circulation* 114:2823-2830, 2006.
238. Chavakis E, Koyanagi M, Dimmeler S: Îmbunătățirea rezultatului terapiei celulare pentru repararea cardiacă: progresul de la banc la pat și spate, *Circulation* 121:325-335, 2010.
239. Assmus B, Walter DH, Seeger FH și colabor.: Efectul terapiei celulare intracoronare facilitate de unde de șoc asupra LVEF la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiul clinic randomizat CELLWAVE, *JAMA* 309:1622-1631, 2013.
240. Alunni G, Marra S, Meynet I, și colabor.: Efectul benefic al revascularizării miocardice cu unde de șoc extracorporeal la pacienții cu angină refractară, *Cardiovasc Revasc Med* 16:6-11, 2015.
241. Schmid JP, Capoferri M, Wahl A, Eshtehardi P, Hess OM: Terapia cu unde de șoc cardiac pentru angina pectorală cronică refractară. Un studiu prospectiv randomizat controlat cu placebo, *Cardiovasc Ther* 31:e1-e6, 2013.
242. Prasad M, Wan Ahmad WA, Sukmawan R și colabor.: Terapia miocardică cu unde de șoc extracorporeal este eficientă în ameliorarea simptomelor la pacienții cu angină pectorală refractară - un studiu multicentric, *Coron Artery Dis* 26:194-200, 2015.
243. Slikkerveer J, de Boer K, Robbers LF, van Rossum AC, Kamp O: Evaluarea terapiei cu unde de șoc extracorporeal pentru angina pectorală refractară cu analiză cantitativă folosind imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă: o scurtă comunicare, *Neth Heart J* 24:319-325, 2016.
244. Wang J, Zhou C, Liu L, Pan X, Guo T: Efectul clinic al terapiei cu unde de șoc cardiac asupra pacienților cu boală cardiacă ischemică: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Eur J Clin Invest* 45:1270-1285, 2015.
245. Wang Y, Guo T, Ma TK și colabor.: Un regim modificat de terapie cu unde de șoc cardiac extracorporeal pentru tratamentul bolii coronariene, *Cardiovasc Ultrasound* 10:35, 2012.
246. Michaels AD, McCullough PA, Soran OZ, et al.: Primer: abordare practică a selecției pacienților pentru și aplicarea EECp, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:623-632, 2006.
247. Sinvhal RM, Gowda RM, Khan IA: Contrapulsarea externă îmbunătățită pentru angina pectorală refractară, *Heart* 89:830-833, 2003.
248. Michaels AD, Raisinghani A, Soran O și colabor.: Efectele contrapulsării externe îmbunătățite asupra perfuziei miocardice la pacienții cu angină pectorală stabilă: un studiu multicentric cu radionuclizi, *Am Heart J* 150:1066-1073, 2005.
249. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al.: Contrapulsarea externă îmbunătățită a îmbunătățit perfuzia miocardică și rezerva de flux coronarian la pacienții cu angină cronică stabilă: evaluare prin tomografie cu emisie de pozitroni cu ¹³N-amoniac, *Eur Heart J* 22:1451-1458, 2001.
250. Kiernan TJ, Bojlan BA, Tesmer L, și colabor.: Effect of enhanced external counterpulsation on circulating CD34+ progenitor cell subsets, *Int J Cardiol* 155:202-206, 2011.
251. Bonetti PO, Holmes Jr DR, Lerman A, Barsness GW: Contrapulsarea externă îmbunătățită pentru boala cardiacă ischemică: ce se află în spatele cortinei? *J Am Coll Cardiol* 41:1918-1925, 2003. Șters în dovezi.
252. Arora RR, Chou TM, Jain D, și colabor.: Studiul multicentric al contrapulsării externe îmbunătățite (MUST-EECP): efectul EECp asupra ischemiei miocardice induse de efort și a episoadelor anginoase, *J Am Coll Cardiol* 33:1833-1840, 1999.
253. Zhang C, Liu X, Wang X și colabor.: Eficacitatea contrapulsării externe îmbunătățite la pacienții cu angină cronică refractară la clasa de angină a Societății Canadei de Cardiovasculare (CCS): o meta-analiză actualizată, *Medicine* 94:e2002, 2015.
254. Shah SA, Shapiro RJ, Mehta R, Snyder JA: Impactul contrapulsării externe îmbunătățite asupra clasei de angină a Societății Cardiovasculare Canadiene la pacienții cu angină cronică stabilă: o meta-analiză, *Pharmacotherapy* 30:639-645, 2010.
255. Urano H, Ikeda H, Ueno T și colabor.: Contrapulsarea externă îmbunătățită îmbunătățește toleranța la efort, reduce ischemia miocardică indusă de efort și îmbunătățește umplerea diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu boală coronariană, *J Am Coll Cardiol* 37:93-99, 2001.
256. Nussinovitch U, Shtenberg G, Roguin A, Feld Y: Un nou dispozitiv intra-aortic conceput pentru -amplificarea fluxului sanguin coronar la pacienții nerevascularizabili, *J Cardiovasc Transl Res* 9:315-320, 2016.
257. Centrul Național de Ghiduri Clinice: Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică: Ghid. Stable Angina: Methods, Evidence & Guidance, Londra, 2011, Royal College of Physicians (UK) National Clinical Guidelines Centre.
258. Povsic TJ, Broderick S, Anstrom KJ, et al.: Predictors of long-term clinical endpoints in patients with refractory angina, *J Am Heart Assoc* 4, 2015. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.001287>.
259. Asbury EA, Webb CM, Probert H și colabor.: Reabilitarea cardiacă pentru a îmbunătăți funcționarea fizică în angina refractară: un studiu pilot, *Cardiology* 122:170-177, 2012.
260. Goldman L, Cook EF, Mitchell N și colabor.: Capcanele în evaluarea în serie a stării funcționale cardiace. Cum o reducere a activității „obișnuite” poate reduce gradul aparent de promisiune cardiacă și poate da o impresie înșelătoare de îmbunătățire, *J Chronic Dis* 35:763-771, 1982.
261. Eschaliere R, Souteyrand G, Jean F, et al.: Ar trebui să fie luat în considerare un defibrilator implantat la pacienții cu angină vasospastică? *Arch Cardiovasc Dis* 107:42-47, 2014.
262. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD: Studii hemodinamice și metabolice coronariene ale fenomenului de curgere lent coronarian, *Am Heart J* 146:84-90, 2003.



SECTION V

PREVENTION

28

Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare aterosclerotice

Jennifer G. Robinson

ÎNCURAJĂ ADEREREA PE TERMEN LUNG, 433

Prezentare generală asupra prevenției primare

PRIORITĂȚI PE GRUPĂ DE VÂRĂ, 434

Înainte de 50 de ani, 434

Vârsta 50-75 ani, 436

Vârsta peste 75 de ani, 436

RECOMANDĂRI PENTRU STILUL DE VIAȚĂ, 436

Intervenții în stilul de viață, 436

MANAGEMENTUL COLESTEROLULUI, 439

Prezentare generală, 439

Screening, 439

Prezentare generală a ACC/AHA 2013

Ghid pentru colesterol, 439

Prezentare generală a ESC/EAS 2016

Ghid pentru colesterol, 442

Intensitatea statinei, 443

Prevenție primară cu LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare, 443

Diagnosticul hipercolesterolemiei familiale, 444

Prevenția primară la pacienții cu diabet zaharat, 445

Prevenție primară în rândul persoanelor fără diabet și cu LDL-C mai puțin de 190 mg/dL, 445

Siguranța statinelor, 446

Inițierea cu statine - Vârsta 40 până la 75 de ani, 447

Inițierea cu statine - Vârsta sub 40 de ani, 449

Inițierea cu statine - Vârsta peste 75 de ani, 449 femei, 449

Populații clinice speciale, 450

Monitorizare, 450

Terapia cu nonstatine, 450

Hipertrigliceridemie, 452

TENSIUNEA ARTERIALĂ, 452

Prezentare generală, 452

Măsurarea tensiunii arteriale, 452

Screening, 452

Interpretarea SPRINT, 454

Stil de viață, 455

Alegerea medicamentului antihipertensiv
Terapie, 455

ASPIRIN, 455

Vârsta 50 până la 59 de ani, 456

Vârsta 60 până la 69 de ani, 456

Vârsta sub 50 de ani sau 70 de ani sau
mai mult, 456

Doza de aspirină, 456

Factori de risc de sângerare, 456

CONCLUZII, 456

REFERINȚE, 456

Procesul aterosclerotic începe în copilărie și se manifestă clinic la vârsta adultă ca un eveniment aterotrombotic acut (sindrom coronarian acut sau accident vascular cerebral) sau ca boală obstructivă simptom atică (angină sau claudicație) (Fig. 28.1).

¹ Factorii majori de risc pentru boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD) sunt bine caracterizați în populațiile din întreaga lume (vârsta înaintată, sexul masculin, creșterea colesterolului total și cu densitate scăzută a lipoproteinelor [LDL-C], colesterolului scăzut al lipoproteinelor de înaltă densitate [HDL-C], fumatul, tensiunea arterială crescută și diabetul sunt obișnuite nefavorabile ale stilului de viață. cursul vieții. ²⁻⁴

Respectarea obiceiurilor unui stil de viață sănătos ar trebui încurajată pentru toți copiii și adulții. Evitarea fumatului, dieta de tip mediteranean, activitatea fizică regulată și evitarea obezității sunt toate asociate cu un risc mai scăzut de evenimente ASCVD. ⁴ Tratamentul medicamentos este recomandat pentru a reduce riscul crescut de evenimente ASCVD la multe persoane cu risc mai mare, cu vârsta înaintată și la cei cu hipercolesterolemie familială sau genetică. ⁵ După vârsta de 75 de ani, traiectorii de comorbiditate încep să difere foarte mult între indivizi, iar eforturile de prevenire pot fi de mai puțină importanță pentru unii pacienți. Astfel, prioritățile pentru intervenția clinică se schimbă pe toată durata vieții (Tabelul 28.1).

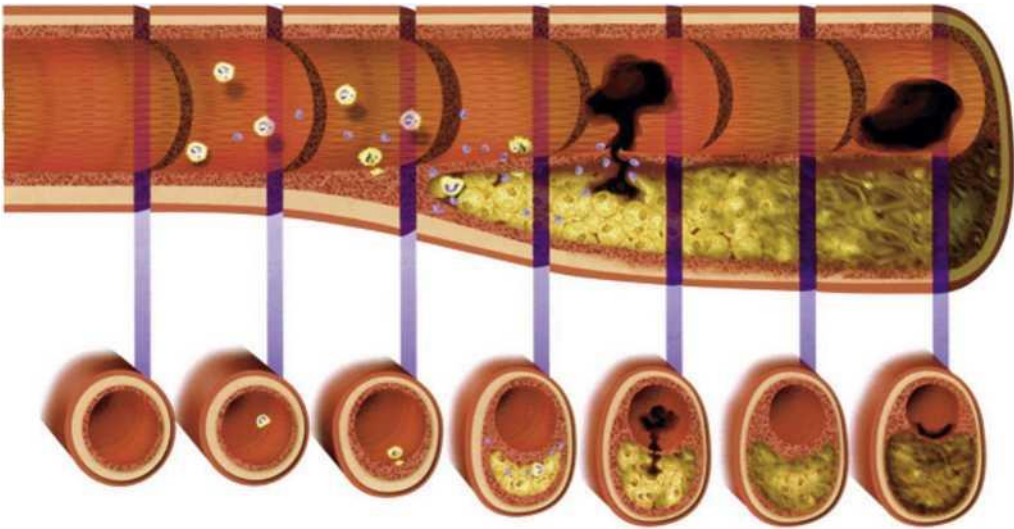
Acest capitol se va concentra pe prevenirea primară a ASCVD la adulții cu vârsta de 20 de ani sau peste. Recomandările din ghidurile de prevenire din 2013 de la

Colegiul American de Cardiologie (ACC)/Asociația Americană a Inimii (AHA) se concentrează, deoarece s-au bazat pe o analiză riguroasă a dovezilor sistematice efectuată sub conducerea Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI). ⁵⁻⁹ O abordare similară a inițierii cu statine este recomandată de ghidurile actuale de tratament al colesterolului de la Asociația Americană de Diabet și Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Regatul Unit. ¹⁰⁻¹¹ Recomandările ACC/AHA din 2013 sunt în contrast cu Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)/Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS) din 2016, care sunt similare cu orientările anterioare de prevenire a ESC/EAS din 2012. Sunt discutate și recomandări suplimentare din partea altor grupuri, inclusiv orientări recente de la Centers for Disease Control and Prevention (CDC) și US Preventive Services Task Force.

Cei interesați de prevenirea ASCVD la copii și adolescenți sunt îndrumați către ghidurile pediatrie ale NHLBI. ¹² Cu toate acestea, clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că, dacă un părinte are un LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare, descendenții, precum și alte rude de gradul I, ar trebui să fie testați pentru hipercolesterolemie familială.

ÎNCURAJAȚI ADEREREA PE TERMEN LUNG

Ca parte a unei relații terapeutice continue cu pacientul, aderarea la stilul de viață și terapia medicamentoasă ar trebui întărită la fiecare vizită. ⁵ Tensiunea arterială și indicele de masă corporală (IMC) trebuie evaluate în mod regulat. ^{9,13} O lipidă de post



SMOCHIN. 28.1 Progresia aterosclerozei pe parcursul vieții, care se poate manifesta clinic sub formă de evenimente cardiovasculare acute sau cronice. (Din Libby P. Circulation. 2001;104:365-372. FIG. 1.)

TABELUL 28.1 Recomandări privind stilul de viață și terapia medicamentoasă pentru prevenire. Cele mai puternice dovezi ale studiului randomizat pentru terapia medicamentoasă sunt evidențiate cu caractere albine

20-49 ANI	50-75 ANI	> 75 ANI
OBICEIURI DE VIAȚĂ SĂNĂTOS Evitați fumatul - Alimentație sănătoasă - Activitate fizică regulată - Controlați obezitatea Aport moderat de sodiu - Alcool moderat		
Statine - LDL-C > 190 mg/dL - Diabet 40-79 ani - Luați în considerare alți pacienți selectați cu risc ridicat	Statine - LDL-C > 190 mg/dL - Diabet zaharat 50-75 ani - > 7,5% risc ASCVD pe 10 ani - Luați în considerare un risc de ASCVD de 5- < 7,5% la 10 ani la pacienții selectați cu risc scăzut	Statine - Luați în considerare la pacienții selectați de prevenție primară
Medicamente antihipertensive - Luați în considerare la pacienții selectați cu TA > 140/sau > 90 mm Hg	Medicamente antihipertensive - Obiectivul TA < 140/90 mm Hg - Luați în considerare obiectivul SBP < 120 mm Hg la pacienții selectați	Medicamente antihipertensive - Obiectiv < 150/90 mm Hg, cu excepția cazului în care este fragil sau ortostatic - Obiectivul PAS < 140 mm Hg este rezonabil - Luați în considerare obiectivul PAS < 120 mm Hg la
Aspirină 50-59 de ani: doză mică de aspirină dacă > 10 ani risc de ASCVD cu risc scăzut de sângerare 60-69 de ani: Luați în considerare la pacienții selectați cu risc de ASCVD > 10 ani cu risc scăzut de sângerare		

ASCVD, Boală cardiovasculară aterosclerotică; TA, tensiunea arterială; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; SBP, tensiune arterială sistolică.

panelul trebuie efectuat la vizita inițială, la fiecare 4-6 ani, ca parte a evaluării riscului ASCVD, la pacienții care nu primesc statine și anual la cei cărora li se administrează statine, sau mai frecvent după caz.⁵

Barierile în calea aderării ar trebui abordate. Efectele adverse în timpul terapiei medicamentoase apar adesea și ar trebui abordate într-o manieră sistematică, așa cum este prezentat în [Caseta 28.1](#).

PREZENTARE GENERALĂ A PRIORITĂȚILOR DE PREVENȚIE PRIMARĂ PE GRUPĂ DE VÂRĂ

Stilul de viață și prioritățile de tratament cu medicamente pot fi diferite în acei 20-49 de ani, 50-75 de ani și peste 75 de ani (vezi [Tabelul 28.1](#)). Prin urmare, principalele recomandări din liniile

directoare din SUA și Europa sunt rezumate în funcție de vârstă. Recomandările ghidurilor și dovezile din studiile randomizate sunt discutate mai detaliat în secțiunile respective despre colesterol, tensiune arterială și terapia cu aspirină. Predicția riscului ASCVD este discutată mai detaliat în secțiunea de colesterol și sunt furnizate link-uri către resurse online.

Înainte de 50 de ani

Stil de viață

Aderarea la obiceiurile de viață sănătoase ar trebui să fie încurajată cu tărie ca fundație pentru prevenirea ASCVD. S-a demonstrat că schimbările în stilul de viață încetinesc progresia aterosclerozei la această grupă de vârstă.¹⁴ Renunțarea la fumat este o necesitate și trebuie abordată la fiecare vizită.

CASETA 28.1 Gestionarea simptomelor în timpul terapiei cu statine (Orientări privind colesterolul ACC/AHA**2013)****Alegerea statinei și a dozei**

Pentru a maximiza siguranța statinelor, selectarea statinei și a dozei adecvate la bărbați și la femeile care nu sunt însărcinate/care nu alăptează ar trebui să se bazeze pe caracteristicile pacientului, nivelul de risc de ASCVD* și potențialul de reacții adverse. Terapia cu statine de intensitate moderată ar trebui utilizată la persoanele la care terapia cu statine de intensitate ridicată ar fi altfel recomandată atunci când sunt prezente caracteristici care îi predispon la reacții adverse asociate statinei.

Caracteristicile care predispon indivizii la efectele adverse ale statinei includ, dar nu se limitează la:

- Comorbidități multiple sau grave, inclusiv afectarea funcției renale sau hepatice.
- Antecedente de intoleranță la statine sau tulburări musculare.
- Creșteri inexplicabile ale ALT > 3 ori LSN.
- Caracteristicile pacientului sau utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează metabolismul statinelor.
- Vârsta > 75 de ani.

Caracteristicile suplimentare care ar putea modifica decizia de a utiliza intensități mai mari de statine ar putea include, dar nu se limitează la:

- Istoric de accident vascular cerebral hemoragic.
- ascendență asiatică

Managementul simptomelor

Marea majoritate a pacienților cu simptome în timpul terapiei cu statine pot fi reprovocați cu succes cu terapia cu statine. Este rezonabil să se evalueze și să se trateze simptomele musculare, inclusiv durere, sensibilitate, rigiditate, crampe, slăbiciune sau oboseală, la pacienții tratați cu statine, conform următorului algoritm de management:

- Pentru a evita întreruperea inutilă a statinelor, obțineți un istoric al simptomelor musculare anterioare sau actuale pentru a stabili o valoare inițială înainte de inițierea terapiei cu statine.
- Dacă în timpul tratamentului cu statine apar simptome musculare severe inexplicabile sau oboseală, întrerupeți imediat tratamentul cu statine și abordați posibilitatea rabdomiolizei prin evaluarea CK și creatininei și efectuarea analizei de urină pentru mioglobinurie.
- Dacă în timpul tratamentului cu statine apar simptome musculare ușoare până la moderate:
 - Întrerupeți administrarea de statine până când simptomele pot fi

evaluate.

- Evaluați pacientul pentru alte afecțiuni care ar putea crește riscul de apariție a simptomelor musculare (de exemplu, hipotiroidism, funcție renală sau hepatică redusă, afecțiuni reumatologice, cum ar fi polimialgia reumatică, miopatie cu steroizi, deficiență de vitamina D sau boli musculare primare).
- Dacă simptomele musculare se rezolvă și dacă nu există contraindicații, administrați pacientului doza originală sau o doză mai mică de aceeași statină pentru a stabili o relație cauzală între simptomele musculare și terapia cu statine.
- Dacă există o relație cauzală, întrerupeți statina originală. Odată ce simptomele musculare se rezolvă, utilizați o doză mică de altă statină.
- Odată ce o doză mică de statină este tolerată, creșteți treptat doza conform toleranței.
- Dacă, după 2 luni fără tratament cu statine, simptomele musculare sau valorile crescute ale CK nu se rezolvă complet, luați în considerare alte cauze ale simptomelor musculare enumerate mai sus.
- Dacă se determină că simptomele musculare persistente apar dintr-o afecțiune care nu are legătură cu terapia cu statine sau dacă afecțiunea predispozantă a fost tratată, reluați terapia cu statine la doza inițială.

Este foarte puțin probabil ca alte simptome să se datoreze terapiei cu statine și pot fi gestionate folosind o strategie similară de întrerupere și reprovocare.

Monitorizare

- Creatin kinaza

Nu măsurați în mod obișnuit nivelurile de creatin kinaza (deși nivelurile de bază pot fi utile la pacienții cu antecedente de intoleranță la statine sau dacă apar simptome musculare)

- Transaminazele hepatice

Nu măsurați în mod obișnuit transaminazele hepatice (cu excepția cazului în care valoarea inițială a alanin aminotransferazei (ALT) este crescută sau se dezvoltă simptome de hepatotoxicitate)

- Glucoză și hemoglobină A1c

Nu monitorizați în mod obișnuit parametrii glicemici. Pacienții trebuie monitorizați conform recomandărilor de către experți.

De la Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. Ghidul ACC/AHA 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2889-2934.

Colesterolul

Terapia cu statine este recomandată pentru prevenția primară la pacienții cu risc crescut peste 50 de ani dacă au: ^{5, 15}

- Hipercolesterolemie familială sau de altă natură genetică (limită în Statele Unite, LDL-C > 190 mg/dL; în Europa, colesterol total > 8 mmol/L sau 310 mg/dL).
- Diabetul (în Statele Unite, vârsta > 40 de ani; în Europa, depinde de nivelul LDL-C).
- Creșteri multiple sau severe ale factorilor de risc (în Europa, aceasta include boala renală cronică moderată).

Pentru pacienții cu risc mai scăzut de prevenție primară, riscul cardiovascular pe 10 ani ar trebui estimat utilizând calculatoare adecvate populației sub tratament. În Statele Unite, Ecuatiile de cohortă grupate ACC/AHA din 2013 ar trebui utilizate ca punct de plecare pentru estimarea riscului de ASCVD pe 10 ani pentru cei cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, dacă LDL-C este mai mare de 190 mg/dL. ^{5, 7} Terapia cu statine ar trebui luată în considerare pentru cei cu un risc de ASCVD de 7,5% sau mai mare la 10 ani și poate fi rezonabil pentru cei cu un risc de ASCVD de 5% până la < 7,5% la 10 ani. Pacienții selectați cu risc scăzut pot beneficia, de asemenea, de terapia cu statine.

În Europa, ecuațiile de estimare sistematică a riscului coronarian (SCORE) ar trebui să fie punctul de plecare pentru estimarea riscului pe 10 ani de ASCVD letal la caucazieni care nu sunt altfel caracterizați ca fiind cu risc ridicat. ¹⁵ Riscul de ASCVD mortal SCORE pe 10 ani calculat poate caracteriza riscul pacientului la indivizi cu vârsta cuprinsă între 40-65 de ani și poate fi utilizat pentru a identifica un obiectiv de tratament cu LDL-C: risc foarte mare (> 10%; obiectiv LDL-C < 1,8 mmol/L sau 70 mg/dL), risc ridicat (5 până la < 10%; obiectiv LDL-C-10/L2/1,0 mmol/L) moderat (> 1% până la < 5%; obiectiv LDL-C < 3,0 mmol/L sau 115 mg/dL) sau scăzut (< 1%; obiectiv LDL-C < 3,0 mmol/L sau 115 mg/dL).

Ecuatiile specifice rasei/etnicilor (QRISK2) pentru bolile cardiovasculare majore au fost dezvoltate pentru Regatul Unit. ^{16, 17}

Tensiunea arterială

Tensiunea arterială crescută trebuie abordată mai întâi prin modificarea stilului de viață, inclusiv scăderea în greutate, creșterea activității fizice regulate și reducerea aportului de sodiu. Deși există puține dovezi din studiile clinice la persoanele sub 50 de ani, terapia medicamentoasă antihipertensivă poate fi luată în considerare dacă tensiunea arterială sistolică rămâne mai

mare de 140 mm Hg sau tensiunea arterială diastolică rămâne mai mare de 90 mm Hg în mai multe ocazii atât în cabinet, cât și în afara acesteia, mai ales dacă sunt prezenți alți factori de risc.
[6,15](#)

Aspirină

Nu există nicio indicație pentru terapia cu aspirină la persoanele sub 50 de ani.¹⁸

Vârsta 50-75 ani**Stil de viață**

Evitarea fumatului și obiceiurile de viață sănătoase ar trebui să fie încurajate în continuare. Cu toate acestea, accentul clinic principal ar trebui să se îndrepte spre luarea în considerare a terapiei medicamentoase preventive. Cel mai mare corp de dovezi pentru terapia medicamentoasă preventivă provine din studiile randomizate la cei cu vârsta cuprinsă între 50-75 de ani.

La această grupă de vârstă, ateroscleroza este de obicei bine avansată (vezi Fig. 28.1), cu o dezvoltare extinsă a plăcii fibrocalcifice la majoritatea indivizilor.¹ Riscul de evenimente clinice este semnificativ crescut și este necesară o reducere mai agresivă a factorilor de risc. Studiile randomizate ale terapiei medicamentoase au fost toate efectuate pe un fundal de sfaturi pentru a menține o dietă sănătoasă și o activitate fizică regulată.⁵ Cu toate acestea, modificările modeste ale nivelurilor factorilor de risc asociate cu aceste intervenții ale stilului de viață nu s-au dovedit a reduce evenimentele ASCVD la această grupă de vârstă.^{19, 20}

Colesterolul

Terapia cu statine este recomandată cu tărie persoanelor cu vârsta cuprinsă între 50-75 de ani cu:^{5, 15}

- Hipercolesterolemie familială sau de altă natură genetică (limită în Statele Unite, LDL-C > 190 mg/dL; în Europa, colesterol total > 8 mmol/L sau 310 mg/dL).
- Diabetul (în Statele Unite, vârsta > 40 de ani; în Europa, depinde de nivelul LDL-C).
- Creșteri multiple sau severe ale factorilor de risc (în Europa, aceasta include boala renală cronică moderată).
- Risc crescut de ASCVD pe baza ecuațiilor de predicție a riscului.

În Statele Unite, statinele ar trebui luate în considerare la persoanele cu vârsta de până la 75 de ani cu un risc de ASCVD de 7,5% sau mai mare la 10 ani și pot fi rezonabile la cei cu risc de ASCVD de 5% până la < 7,5% la 10 ani.⁵ Pacienții cu risc mai scăzut din grupa de vârstă 50-75 de ani pot beneficia, de asemenea, de terapia cu statine.

În Europa, diagramele SCORE pot fi utilizate pentru estimarea riscului de ASCVD mortal pe 10 ani la caucazienii cu vârsta cuprinsă între 40 și 65 de ani, care nu sunt altfel caracterizați ca fiind cu risc ridicat.¹⁵ Riscul de ASCVD mortal SCORE pe 10 ani calculat poate apoi caracteriza riscul pacientului la indivizi cu vârsta cuprinsă între 40-65 de ani și poate fi utilizat pentru a identifica un obiectiv de tratament cu LDL-C: risc foarte mare (> 10%; obiectiv LDL-C < 1,8 mmol/L sau 70 mg/dL), risc ridicat (5 până la < 10% obiectiv < 10% LDL/mmol/LDL-10%;), moderată (> 1% până la < 5%; obiectiv C-LDL < 3,0 mmol/L sau 115 mg/dL) sau scăzut (< 1%; obiectiv C-LDL < 3,0 mmol/L sau 115 mg/dL).

Tensiunea arterială

Terapia cu medicamente antihipertensive este recomandată persoanelor cu vârsta de 50 de ani sau peste dacă tensiunea arterială sistolică rămâne la 140 mm Hg sau mai mare sau tensiunea arterială diastolică rămâne la 90 mm Hg sau mai mare în mai multe ocazii atât în cabinet, cât și în afara acesteia.^{6, 15} O reducere mai mare a riscului absolut apare din terapia antihipertensivă la indivizii cu risc mai mare și există puține date pentru cei fără factori de risc cardiovascular sub vârsta de 80 de ani. La persoanele selectate cu risc ridicat care tolerează regimul

medicamentos actual, un alt medicament antihipertensiv ar putea fi luat în considerare dacă tensiunea arterială sistolică rămâne mai mare de 120 mm Hg.²²

Aspirină

Terapia cu aspirină poate fi luată în considerare pentru cei cu vârsta cuprinsă între 50-59 de ani cu risc scăzut de sângerare și este rezonabil de luat în considerare în acei 60-69 de ani, cu un risc de ASCVD de 10 ani sau mai mare cu risc scăzut de sângerare.¹⁸

Vârsta peste 75 de ani**Stil de viață**

Evitarea fumatului și obiceiurile de viață sănătoase ar trebui să fie încurajate în continuare. Dovezile observaționale sugerează că beneficiile pentru sănătate apar din renunțarea la fumat la orice vârstă.²³ Activitatea fizică regulată, deși nu s-a demonstrat că reduce evenimentele ASCVD sau mortalitatea, poate fi benefică pentru îmbunătățirea calității vieții.²⁴

Colesterolul

Persoanele cu o sănătate bună până la excelentă la vârsta de 75 de ani sunt probabil să trăiască cel puțin încă 10-15 ani și astfel pot beneficia de terapie medicamentoasă preventivă.²⁵ Mai puține dovezi pentru prevenirea primară cu statine sunt disponibile pentru persoanele cu vârsta mai mare de 75 de ani, iar studiile randomizate care sunt disponibile au rezultate contradictorii.⁵ Riscul absolut de evenimente ASCVD este cel mai mare după vârsta de 75 de ani, dar ratele ridicate ale cauzelor concurente de mortalitate și morbiditate pot modifica beneficiul net potențial al terapiei cu statine.

În Statele Unite, după vârsta de 75 de ani, nu există recomandări puternice pentru terapia cu statine de prevenție primară.⁵ Preferințele pacienților pentru prevenire și preocupările legate de siguranță ar trebui să contribuie la decizia de a iniția (sau de a continua) terapia cu statine.

În Europa, vârsta peste 75 de ani nu este menționată ca factor în decizia de a iniția terapia cu statine. Diagramele SCORE nu estimează riscul mortal de ASCVD pe 10 ani după vârsta de 65 de ani.¹⁵

Tensiunea arterială

Numeroase studii randomizate au evaluat efectul terapiei antihipertensive asupra rezultatelor ASCVD, insuficienței cardiace și mortalității la persoanele sănătoase în general peste 75 de ani. Cea mai puternică dovadă pentru cei peste 75 de ani susține tratarea tensiunii arteriale mai mari de 150/sau mai mare de 90 mm Hg, dar dovezile recente sugerează un beneficiu din tratarea la niveluri ale tensiunii arteriale mai mici de 140/<90 mm Hg la persoanele cu vârsta de 75 de ani sau mai mult.^{6, 22}

Aspirină

Sunt disponibile puține date din studiile randomizate pentru aspirina la persoanele cu vârsta peste 75 de ani, iar terapia cu aspirina nu este, în general, recomandată pentru prevenirea primară la această grupă de vârstă, din cauza riscului excesiv de sângerare la persoanele în vârstă.¹⁸

RECOMANDĂRI PENTRU STILUL DE VIAȚĂ

Un stil de viață sănătos este fundamentul eforturilor de promovare a sănătății și de prevenire a bolilor și ar trebui abordat la fiecare vizită (Tabelul 28.2).^{5, 8, 15} Consilierea regulată pentru îmbunătățirea dietei sau creșterea activității fizice modifică comportamentele de sănătate și este asociată cu mici

îmbunătățiri ale adipozității, tensiunii arteriale și nivelului de lipide.²⁷ Renunțarea la fumat este discutată în [capitolul 18](#).

Intervenții în stilul de viață

Dieta

Ghidul de stil de viață ACC/AHA din 2013, ghidurile de prevenire ESC/EAS și alte recomandări recomandă un model alimentar bogat în fructe, legume și cereale integrale, care include produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, carne de pasăre, pește, leguminoase, nuci și

TABLE 28.2 Recommendations to Reduce LDL-C, Non-HDL-C, and Blood Pressure and General Physical Activity Recommendations from the 2013 ACC/AHA Lifestyle Guideline, Centers for Disease Control, and ESC/EAS Prevention Guideline

DIET	CLASS/LOE
1. Consume a dietary pattern that: <ul style="list-style-type: none"> Emphasizes intake of vegetables, fruits, and whole grains Includes low-fat dairy products, poultry, fish, legumes, non-tropical vegetable oils, and nuts Limits intake of sweets, sugar-sweetened beverages, and red meats Adapts appropriate calorie requirements, personal and cultural food preferences, and nutrition therapy for other medical conditions (including diabetes mellitus) Follows plans such as the DASH dietary pattern, the USDA Food Pattern, or the AHA Diet 	I A
2. Aim for a dietary pattern that achieves 5% to 6% of calories from saturated fat	I A
3. Reduce percent calories from saturated fat	I A
4. Reduce percent calories from <i>trans</i> fat	I A
5. For those who would benefit from blood pressure lowering, reduce sodium intake	I A
Sodium intake < 2400 mg daily is advised	Ia B
Sodium intake < 1500 mg daily can result in greater blood pressure reduction	
Reducing sodium by at least 1000 mg daily can lower blood pressure	

Activitatea fizică

- Pentru beneficii importante pentru sănătate, adulții ar trebui:
 - Angajați-vă în cel puțin 150 de minute de activitate aerobă moderată (de exemplu, mers rapid) în fiecare săptămână
 - Alternativ, angajați-vă în 75 de minute de activitate aerobă de intensitate viguroasă (de exemplu, jogging sau alergare) în fiecare săptămână
 - Sesiunile de activitate aerobă ar trebui să dureze cel puțin 10 minute
 - Pentru beneficii și mai mari pentru sănătate, creșteți activitatea fizică de intensitate moderată la 300 de minute pe săptămână sau de intensitate viguroasă la 150 de minute pe săptămână
 - Angajați-vă în activități de întărire musculară de cel puțin două ori pe săptămână care implică toate grupele musculare majore
- În general, sfătuiți adulții să se angajeze în activitate fizică aerobă pentru a reduce LDL-C, non-HDL-C și tensiunea arterială
 - 3-4 sedinte pe saptamana
 - Durează în medie 40 de minute pe sesiune
 - Implicând activitate fizică moderată până la viguroasă

LOE, Nivel de evidență; CDC, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.

Modificat din Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. Ghidul AHA/ACC 2013 privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force privind ghidurile de practică. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2960-2984; Comitetul Consultativ al Ghidurilor pentru Activitate Fizică. Raportul Comitetului Consultativ al Ghidurilor pentru Activitate Fizică, 2008. Washington, DC: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, 2008; Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Orientări europene 2016 privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică: Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381. pii: ehw106.

uleiuri vegetale netropicale (vezi [Tabelul 28.2](#)).^{8, 15, 28} Consumul de dulciuri, băuturi îndulcite cu zahăr și carne roșie ar trebui limitat. Aportul de grăsimi saturate ar trebui limitat la 5% până la 6% din calorii, iar grăsimile *trans* ar trebui evitate. Conținutul caloric al dietei ar trebui să se bazeze pe nevoia pacientului de a pierde, menține sau crește în greutate. Consumul de alcool trebuie limitat la două pahare pe zi (20 g/zi de alcool) pentru bărbați și un pahar pe zi pentru femei (10 g/zi).¹⁵ Acest model alimentar poate fi atins urmând planuri, cum ar fi modelul alimentar DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), Modelul alimentar al Departamentului de Agricultură al Statelor Unite (USDA) sau Dieta Asociației Americane a Inimii.

S-a demonstrat că studiile randomizate ale modelului alimentar DASH reduc tensiunea arterială, iar efectul acestei diete este îmbunătățit prin reducerea aportului de sodiu.⁸ Restricționarea sodiului la cel mult 2400 mg pe zi este recomandată pentru cei care ar beneficia de scăderea tensiunii arteriale, iar o restricție mai mare poate fi benefică pentru unii pacienți.

Activitatea fizică

Pentru beneficii importante pentru sănătate, ghidurile de prevenire CDC și ESC/EAS recomandă cel puțin 150 de minute de activitate fizică de intensitate moderată (de exemplu, mersul pe jos) în fiecare săptămână, împreună cu activități de întărire musculară în două sau mai multe zile pe săptămână, care lucrează toate grupele musculare majore (picioare, spate, abdomen, piept, umeri și brațe) (vezi [Tabelul 28.2](#)).^{15, 24} Alternativ, o activitate mai viguroasă (cum ar fi alergarea sau alergarea) poate fi efectuată timp de 75 de minute în fiecare săptămână. Activitatea poate fi efectuată pe tot parcursul zilei,

atâta timp cât apare un efort moderat până la intens timp de cel puțin 10 minute. Beneficii și mai mari pentru sănătate se acumulează prin creșterea activității fizice de intensitate moderată la 300 de minute pe săptămână sau a activității fizice de intensitate viguroasă la 150 de minute pe săptămână.

ACC/AHA din 2013 recomandă ca adulții în general să fie sfătuiți să se angajeze în activitate fizică aerobă regulată pentru a reduce LDL-C, non-HDL-C și tensiunea arterială.⁸ Revizuirea sistematică a studiilor randomizate efectuată de grupul de ghiduri a constatat că trei până la patru sesiuni de activitate fizică de intensitate moderată până la viguroasă care durează în medie 40 de minute au redus semnificativ toți cei trei factori de risc. Reducerea activității sedentare, independent de nivelul de activitate fizică, pare să aibă, de asemenea, beneficii pentru sănătatea cardiovasculară.¹⁵⁻²⁹

Prevenirea și controlul obezității

Menținerea unei greutate sănătoase este recomandată de toate ghidurile de prevenire primară.^{5, 9, 15} Persoanele obeze sau supraponderale pot avea ca scop reducerea greutății pentru a scădea tensiunea arterială, pentru a îmbunătăți nivelul lipidelor și pentru a reduce riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2.¹⁵ Recomandările din ghidul de obezitate din 2013 AHA/ACC/The Obesity Society (TOS) sunt rezumate în [Tabelul 28.3](#).⁹

IMC (greutatea în kilograme împărțită la înălțimea în metri pătrați) ar trebui evaluat anual. Un IMC de 25,0-29,9 kg/m² este considerat supraponderal, iar un IMC de 30 kg/m² sau mai mare este considerat obez. Cu cât este mai mare IMC peste 25 kg/m², cu atât este mai mare riscul de ASCVD, diabet, alte morbidități și mortalitate din toate cauzele. Cu toate acestea, punctele de reducere pentru IMC pot să nu se aplice grupurilor rasiale non-

albe. IMC arată că

TABEL 28.3 Recomandări 2013 ACC/AHA/TOS pentru obezitate

P REVENIE	OBEZITATEA	CLASA/LOE
	1. Identificarea celor care trebuie să slăbească	
	1a. Măsurati înălțimea și greutatea și calculați IMC la vizitele anuale sau mai frecvent	IC
	1b. Utilizați categorii pentru IMC pentru a identifica persoanele cu risc crescut <ul style="list-style-type: none"> Excesul de greutate 25,0-29,9 kg/m² - cu risc crescut de BCV Obezitate > 30 kg/m² - cu risc crescut de mortalitate de toate cauzele 	IB
	1c. Anunțați persoanele supraponderale și obeze că, cu cât IMC este mai mare, cu atât este mai mare riscul de BCV, diabet de tip 2 și mortalitate de orice cauză.	IB
	1d. Măsurati circumferința taliei la vizitele anuale sau mai frecvent la adulții supraponderali și obezi <ul style="list-style-type: none"> Sfătuți adulții că, cu cât circumferința taliei este mai mare, cu atât este mai mare riscul de BCV, diabet de tip 2 și mortalitate de orice cauză. Utilizați punctele de reducere NIH/NHLBI sau OMS/IDF pentru moment. 	Ila B
	2. Potrivirea beneficiilor tratamentului cu profilurile de risc	
	Sfătuți adulții supraponderali și obezi cu factori de risc BCV că modificările stilului de viață care produc o scădere în greutate modestă și susținută de 3-5% produc beneficii semnificative pentru sănătate, iar o scădere mai mare în greutate cauzează beneficii mai mari. <ul style="list-style-type: none"> Scăderi ale glicemiei, hemoglobinei A1c, trigliceridelor Risc redus de diabet Pierdere în greutate > 5% - reduceri ale tensiunii arteriale și medicamente antihipertensive, LDL-C, creșteri ale HDL-C și reduceri suplimentare ale glicemiei și trigliceridelor 	IA
	3. Diete pentru slăbit	
	3a. Prescrieți o dietă pentru a obține un aport caloric redus pentru persoanele supraponderale sau obeze care ar beneficia de pierderea în greutate, ca parte a unei intervenții cuprinzătoare privind stilul de viață. Se poate folosi oricare dintre următoarele metode: <ul style="list-style-type: none"> 1200-1500 kcal/zi pentru femei; 1500-1800 kcal/zi pentru bărbați 500-750 kcal/zi deficit energetic Dietă bazată pe dovezi care restricționează anumite tipuri de alimente (cum ar fi alimente bogate în carbohidrați, alimente cu conținut scăzut de fibre sau alimente bogate în grăsimi) pentru a crea un deficit de calorii 	IA
	3b. Bazați rețeta pe preferințele și starea de sănătate a pacientului, de preferință referindu-vă la un profesionist în nutriție pentru consiliere	IA
	4. Intervenție și consiliere în stilul de viață	
	4a. Sfătuți persoanele supraponderale și obeze care ar beneficia de pierderea în greutate să participe timp de > 6 luni la un <i>program cuprinzător de stil de viață</i> care îi ajută pe participanți să respecte o dietă cu calorii mai scăzute și să crească activitatea fizică	IA
	4b. Prescripționați la fața locului, de înaltă intensitate (adică > 14 sedințe în 6 luni) intervenții complete de scădere în greutate furnizate în sedințe individuale sau de grup de către un intervenționist instruit	IA
	4c. Programe de slăbire furnizate electronic (inclusiv prin telefon) care includ feedback personalizat de la un intervenționist instruit (deși pot fi mai puțin eficiente decât intervențiile în persoană)	Ila A
	4d. Unele programe comerciale care oferă intervenții cuprinzătoare pentru stilul de viață care au dovezi publicate, revizuite de colegi, privind eficacitatea și siguranța lor, sunt o opțiune.	Ila A
	4e. Evitați dietele cu conținut scăzut de calorii (< 800 kcal/zi), cu excepția unor circumstanțe limitate și administrate de un medic calificat într-un cadru medical	Ila A
	4f. Sfătuți persoanele supraponderale și obeze care au slăbit să participe la un program de menținere a pierderii în greutate pe termen lung (> 1 an).	IA
	4g. Pentru menținerea scăderii în greutate, programe față în față sau prin telefon, cu contact lunar sau mai frecvent cu un intervenționist instruit care îi ajută pe participanți să se angajeze în niveluri ridicate de activitate fizică (de exemplu, 200-300 min/săptămână), să monitorizeze greutatea corporală săptămânal sau mai frecvent și să consume o dietă cu calorii reduse pentru a menține greutatea	IA
	5. Selectarea pacienților pentru tratamentul chirurgical bariatric pentru obezitate	
	5a. Consultați adulții cu IMC > 40 kg/m ² cu afecțiuni comorbide legate de obezitate, care sunt motivați să slăbească și care nu au răspuns la tratamentul comportamental cu sau fără farmacoterapie cu o scădere în greutate suficientă pentru a obține rezultate de sănătate vizate, că chirurgia bariatrică poate fi o opțiune adecvată pentru îmbunătățirea sănătății <ul style="list-style-type: none"> Oferiți trimitere către un chirurg bariatric cu experiență pentru consultație și evaluare 	Ila A
	5b. Pentru persoanele cu IMC < 35 kg/m ² , nu există dovezi suficiente pentru a recomanda pentru sau împotriva procedurilor chirurgicale	--
	5c. Avertizați pacienții că alegerea unei proceduri chirurgicale bariatrice poate fi afectată de factorii pacientului, inclusiv vârsta, severitatea obezității, condițiile comorbide legate de obezitate, alți factori de risc operator, riscul de complicații pe termen scurt și lung, factori comportamentali și psihosociali și toleranța pacientului la risc, precum și factorii (chirurg și instituție)	Ila B

ACC, Colegiul American de Cardiologie; AHA, Asociația Americană a Inimii; IMC, indicele de masă corporală; BCV, boli cardiovasculare; IDF, Federația Internațională de Diabet; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; NHLBI, Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge; NIH, National Institutes of Health; TOS, Societatea pentru Obezitate; OMS, Organizația Mondială a Sănătății. De la Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. Orientări 2013 ACC/AHA/TOS pentru gestionarea supraponderală și a obezității la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2985-3023.

conferă un risc crescut de ASCVD poate fi mai mare pentru indivizii de ascendență africană din cauza masei musculare mai mari și mai scăzut la indivizii de origine asiatică, din insulele Pacificului sau nativi americani.³⁰

Creșterea circumferinței taliei și a raportului talie/șold conferă, de asemenea, un risc crescut de ASCVD.⁹ Acești indici pot

să fie o măsură mai bună pentru identificarea persoanelor cu risc (a se vedea **Tabelul 28.3**). Punctele de tăiere a circumferinței taliei pot diferi pentru diferite grupuri rasiale/etnice.³⁰

Adulții supraponderali și obezi cu factori de risc cardiovascular ar trebui sfătuiți să piardă și să mențină o reducere a greutății corporale cu 3% până la 5%.⁹ Revizuirea sistematică a

Studiile randomizate efectuate de grupul de ghiduri AHA/ACC/TOS din 2013 au descoperit numeroase studii randomizate care demonstrează că această cantitate de pierdere în greutate reduce glicemia, hemoglobina A1c și trigliceridele și reduce riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2. O scădere în greutate mai mare de 5% are ca rezultat scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale, scăderea titrării medicamentelor antihipertensive, reduceri suplimentare ale glicemiei și trigliceridelor și creșteri ale HDL-C.

Odată ce s-a stabilit că un pacient poate beneficia de pe urma pierderii în greutate, trebuie sfătuit un program cuprinzător de stil de viață.⁹ S-a dovedit a fi utilă participarea la programe structurate de slăbit, indiferent dacă sunt furnizate prin sisteme de asistență medicală sau prin programe comunitare, comerciale sau pe internet sau prin telefon. Odată ce pacientul atinge pierderea în greutate dorită, trebuie încurajată participarea la programele de menținere a greutății.

În comparație cu tratamentul nechirurgical al obezității, -chirurgia bariatrică duce la o pierdere mai mare în greutate corporală și la rate mai mari de remisie a diabetului de tip 2 și a sindromului metabolic, deși datele de urmărire pe termen lung sunt rare.³¹⁻³² Pe baza acestor dovezi, ghidul de obezitate ACC/AHA din 2013 a recomandat luarea în considerare a chirurgiei bariatrice pentru pacienții cu IMC de 40 kg/m² sau mai mare și afecțiunii comorbide legate de obezitate care nu au răspuns la tratamentul comportamental cu sau fără farmacoterapie cu o scădere în greutate suficientă pentru a obține rezultate țintite de sănătate, care sunt motivați să slăbească.⁹ Ei au considerat că nu există dovezi suficiente pentru a susține chirurgia bariatrică la cei cu IMC mai mic de 40 kg/m². Cu toate acestea, în 2016, Asociația Americană de Diabet a recomandat luarea în considerare a chirurgiei bariatrice la adulții cu diabet zaharat de tip 2 al căror IMC este mai mare de 35 kg/m², mai ales dacă diabetul lor este greu de controlat sau comorbiditățile asociate sunt dificil de controlat cu stilul de viață și terapia farmacologică.¹⁰ Chirurgia bariatrică și complicațiile acesteia sunt costisitoare, iar rezultatele variază în funcție de procedura și experiența chirurgului. Dezavantajele pe termen lung pot include recăștigarea în greutate, sindromul de dumping și deficiențe de vitamine și minerale.

MANAGEMENTUL COLESTEROLULUI

Prezentare generală

Nivelurile de colesterol total și LDL-C sunt asociate cu un risc crescut de evenimente ASCVD pe durata vieții adulte.³³ Studiile de epidemiologie genetică și familială arată că indivizii cu niveluri ridicate de LDL-C prezintă un risc crescut de ASCVD prematur și, dimpotrivă, cei cu LDL-C scăzut prezintă un risc scăzut de ASCVD pe durata vieții.³⁴⁻³⁷ Sprijinul pentru un rol causal al LDL-C în ASCVD vine din studiile de randomizare mendeliană care au arătat că nivelurile crescute de LDL-C din cauza polimorfismelor genetice sunt asociate cu risc crescut de ASCVD.^{34, 38} Studiile epidemiologice pe termen lung au arătat că indivizii al căror nivel de non-HDL-C rămâne sub 130 mg/dL la vârsta adultă tânără până la vârsta mijlocie prezintă un risc minim de a dezvolta ateroscleroză avansată.³⁹ Acest lucru se corelează cu un LDL-C sub 100 mg/dL.

Rolul causal al LDL-C este acum stabilit în mod concludent prin numeroasele studii privind rezultatele cardiovasculare ale terapiei cu statine și într-un studiu privind rezultatele cardiovasculare cu ezetimib.^{40, 41} Deși statinele au efecte non-LDL-C (numite adesea *pleiotrope*), aceste efecte nu sunt

asociate cu reducerea riscului cardiovascular dincolo de cea așteptată din magnitudinea scăderii LDL-C.^{42, 43} Scăderea LDL-C cu terapia cu statine este cea mai eficientă metodă de reducere a riscului cardiovascular pe o perioadă de 2 până la 5 ani.⁵ Cu toate acestea, este esențial să se ia în considerare potențialul de beneficiu net al terapiei cu statine sau nonstatine atunci când se decide pe cine să se trateze. Amploarea reducerii riscului de ASCVD, efectele adverse, costul și preferințele pacientului trebuie luate în considerare înainte de inițierea terapiei medicamentoase pentru a reduce riscul de ASCVD.

Controverse limitate există încă în ceea ce privește utilizarea statinelor pentru prevenția primară. Cu toate acestea, analizele recente susțin în mod covârșitor utilizarea statinelor pentru -prevenirea cardiovasculară chiar și la adulții cu risc scăzut, care experimentează o reducere și mai mare a riscului relativ de -evenimente cardiovasculare decât pacienții cu risc mai mare.^{44,45} Statinele reduc, de asemenea, mortalitatea totală atât la persoanele cu risc ridicat, cât și la persoanele cu risc scăzut.

Deși simptomele musculare și alte simptome sunt frecvente la pacienții tratați cu statine, ratele de reacții adverse musculare, hepatice și alte efecte adverse au fost similare la pacienții tratați cu placebo și la pacienții tratați cu statine în studiile randomizate. În special, studiile dublu-orb controlate cu placebo au descoperit că marea majoritate a pacienților cu intoleranță la două sau mai multe statine sunt capabile să tolereze o statină de intensitate moderată la reprovocare.^{46, 47} O abordare a managementului simptomelor pe statine este prezentată în continuare.

Screening

Evaluarea sistematică a riscului cardiovascular, inclusiv un panou lipidic, este recomandată în Statele Unite începând cu vârsta de 21 de ani, iar în Europa după vârsta de 40 de ani la bărbați și de 50 de ani la femei.^{5, 7, 15} Screening-ul trebuie repetat la fiecare 4 până la 6 ani după aceea. Deși este preferat un panou de lipide de jeun, un panou de lipide care nu este a jeun îi va identifica pe cei cu colesterol total peste 200 mg/dL care ar trebui apoi să fie supuși unei evaluări suplimentare cu un panou de lipide de jeun.⁴⁸

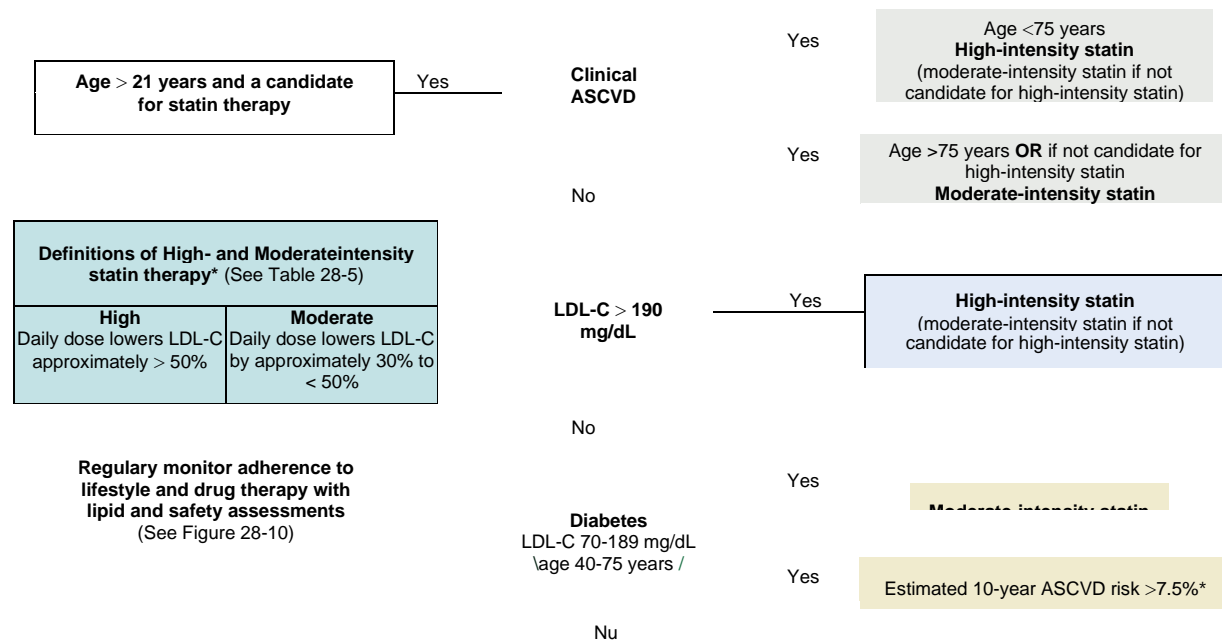
În Statele Unite, screening-ul pentru hipercolesterolemia familială ar trebui să înceapă în copilărie (screening universal la vârsta de 9-11 ani și din nou la vârsta de 17-20 de ani; screening-ul ținut la vârsta de 2 ani, dacă există antecedente familiale de ASCVD prematură sau hipercolesterolemie familială).^{12, 49} Odată ce un individ cu hipercolesterolemie familială suspectată sau un LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare, este identificat, screening-ul în cascadă a membrilor familiei este recomandat de experții în hipercolesterolemie familială din întreaga lume.⁴⁹⁻⁵¹

Prezentare generală a Ghidului de colesterol ACC/AHA 2013

Ghidul ACC/AHA din 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul de boli cardiovasculare aterosclerotice la adulți s-a bazat pe o revizuire sistematică riguroasă a studiilor randomizate de terapie medicamentoasă cu rezultate cardiovasculare.⁵ Recomandările s-au bazat pe puterea dovezilor pentru un beneficiu net de reducere a riscului de ASCVD de la o terapie medicamentoasă. În consecință, statinele au fost recomandate pentru patru grupe de pacienți: cei cu (1) ASCVD clinic, (2) LDL-C netratat de 190 mg/dL sau mai mare, (3) diabet zaharat și cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani și (4) un risc de ASCVD de 7,5% sau mai mare la 10 ani (Fig. 2). Dovezi moderate susțin utilizarea statinelor la cei cu un risc de

ASCVD de 5% până la < 7,5% la 10 ani.

Accentul pe reducerea riscului de ASCVD nefatal și fatal este un progres important față de ghidurile anterioare care



DM age <40 or >75 years or LDL-C <70 mg/dL

Prevenție primară
(fără diabet, LDL-C 70 până la 189 mg/dL și fără tratament cu statine)

Estimați riscul ASCVD pe 10 ani la fiecare 4-6 ani
utilizând ecuații de cohortă cumulate *

eu	1	L
<5% Risc ASCVD pe 10 ani *	Vârsta <40 sau >75 ani și LDL-C <190 mg/dL *	>7,5% Risc ASCVD la 10 ani (statine de intensitate moderată sau mare)
		5% până la <7,5% risc de ASCVD la 10 ani (statine de intensitate moderată)

La indivizi selectați,
pot fi luați în considerare factori suplimentari pentru a informa
luarea deciziei de tratament §

1 ▼

Clinician-Patient Discussion

Prior to initiating statin therapy, discuss:

1. Potential for ASCVD risk-reduction benefits^a
2. Potential for adverse effects and drug-drug interactions^{1^}
3. Heart-healthy lifestyle
4. Management of other risk factors
5. Patient preferences

6. If decision is unclear, consider primary LDL-C > 160 mg/dL, family history of premature

Emphasize adherence to lifestyle
Manage other risk factors Monitor adherence

No to statin

Yes to statin

Encourage adherence to lifestyle
Initiate statin at appropriate intensity
Manage other risk factors
Monitor adherence*

SMOCHIN. 28.2 2013 Recomandări ACC/AHA privind colesterolul pentru inițierea terapiei cu statine. Culorile corespund Claselor de Recomandare (/ , verde, Ila, galben, IIb, portocaliu). * Reducerea procentuală a LDL-C poate fi utilizată ca o indicație a răspunsului și a aderenței la terapie, dar nu este în sine un obiectiv al tratamentului. * Ecuațiile grupate de cohortă pot fi utilizate pentru a estima riscul ASCVD pe 10 ani la persoanele cu și fără diabet. Estimatorul din această aplicație ar trebui utilizat pentru a informa luarea deciziilor la pacienții de prevenție primară care nu iau o statină. ^ Luați în considerare statina de intensitate moderată ca fiind mai adecvată la persoanele cu risc scăzut. § Pentru cei la care evaluarea riscului este incertă, luați în considerare factori precum LDL-C primar > 160 mg/dL sau alte dovezi de hiperlipidemie genetică, antecedente familiale de ASCVD prematur cu debut < 55 de ani la o rudă de sex masculin de gradul I sau < 65 de ani la o rudă de sex feminin de gradul I, scorul hs-CRP > 0 mg/L3, C02 mg sau AAC > 75-a percentila pentru vârstă, sex și etnie (pentru informații suplimentare, consultați <http://www.mesa-nhlbi.org/CACReference.aspx>), ABI < 0,9 sau riscul de ASCVD pe viață. Factori suplimentari care pot ajuta la evaluarea individuală a riscurilor pot fi identificați în viitor. * Beneficii potențiale de reducere a riscului de ASCVD. Reducerea absolută a evenimentelor ASCVD de la terapia cu statine de intensitate moderată sau mare poate fi aproximată prin înmulțirea riscului estimat de ASCVD pe 10 ani cu reducerea riscului relativ anticipat de la intensitatea inițiată a statinei (- 30% pentru statine de intensitate moderată sau de intensitate mare pentru statina ASCV sau ASC de intensitate mare). beneficiul de reducere a riscului este estimat din numărul de evenimente potențiale ASCVD prevenite cu o statină, în comparație cu numărul de efecte adverse potențiale în exces . În RCT, atât participanții tratați cu statine, cât și cei tratați cu placebo au prezentat aceeași rată de simptome musculare Rata reală a simptomelor musculare legate de statine în populația clinică este neclară. Simptomele musculare atribuite terapiei cu statine trebuie evaluate (vezi Tabelul 8, Recomandarea de siguranță 8 din raportul ACC/AHA 2013 privind colesterolul). ABI, indicele glezne-brahial; ASCVD, boală cardiovasculară aterosclerotică; CAC, calcii arterei coronare; hs-CRP, proteină C-reactivă de înaltă sensibilitate; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; IM, infarct miocardic; RCT , studiu randomizat controlat. (Retipărit cu permisiunea autorilor Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol,



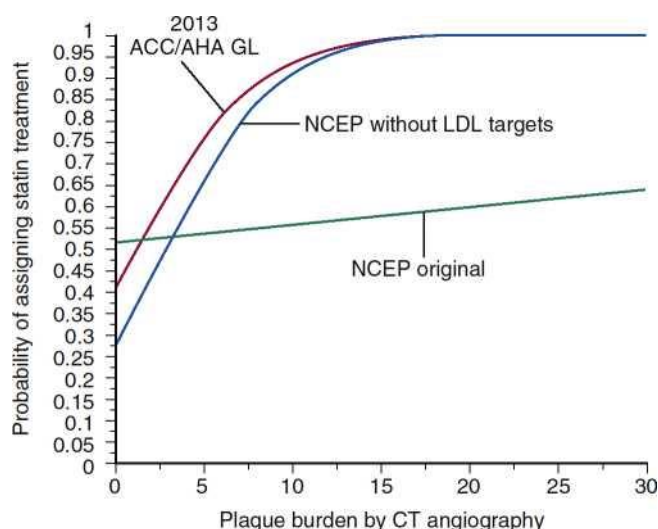


FIG. 28.3 Probability of assigning statin therapy versus plaque burden: 2013 ACC/ AHA cholesterol guideline (GL) versus the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel 3 guideline. ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; CT, computed tomography; LDL, low-density lipoprotein. (Adapted from Johnson KM et al. JACC 2014;64:910-919.)

a abordat doar riscul de boală coronariană.⁴⁸ Riscul de accident vascular cerebral crește odată cu înaintarea în vârstă, în special la femeile albe și la femeile și bărbații afro-americieni.⁵³⁻⁵⁴ Pe lângă reducerea evenimentelor coronariene, statinele reduc și riscul de accident vascular cerebral ischemic și total, precum și evenimentele de boală arterială periferică.⁴⁰

Ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 a reprezentat o schimbare majoră de paradigmă față de ghidurile anterioare, precum și ghidurile recente ESC/EAS din 2016, care se concentrează pe atingerea țintelor specifice de colesterol. Analize multiple au confirmat că abordarea ghidului de colesterol ACC/AHA din 2013, în comparație cu ghidurile Programului național de educație pentru colesterol pentru adulți III (NCEP ATP III) și ghidurile ESC/EAS din 2012, identifică mai bine persoanele cu risc crescut de ASCVD pentru intensitatea adecvată a terapiei cu statine și evită tratamentul cu statine la pacienții cu risc scăzut.^{54, 56-60} Comparațiile cu ghidul ESC/EAS din 2016 nu au fost încă efectuate.

O consecință importantă a abordării obiectivului LDL-C utilizată în ghidurile anterioare este că aceste obiective se pot transforma în praguri de LDL-C pentru tratament. Astfel, pacienții cu risc mai mare care sunt „la obiectiv” sunt puțin probabil să fie tratați, în ciuda dovezilor de beneficiu din scăderea suplimentară a LDL-C din studiile randomizate privind rezultatele cardiovasculare (Fig. 28.3).

Se pare că există un beneficiu suplimentar de reducere a riscului ASCVD atunci când nivelurile de LDL-C sub țințele recomandate anterior (<30, <100 sau <70 mg/dL) sunt atinse cu terapia cu statine (Figurile 28.4 și 28.5).^{61, 62} Astfel, nu este clar care ar trebui să fie ținta optimă. Nu există date suficiente pentru a determina potențialul de beneficiu net (de exemplu, beneficii - efecte adverse) de la adăugarea de terapii nonstatine la terapia maximă cu statine pentru a atinge un obiectiv specific de colesterol. În Caseta 28.2 sunt prezentate argumente suplimentare care susțin îndepărtarea de obiectivele LDL-C.

Pentru prevenirea primară la persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani cu LDL-C sub 190 mg/dL, se recomandă evaluarea riscului de ASCVD la 10 ani pentru a informa decizia de a iniția terapia cu statine. Ghidul de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013 recomandă utilizarea ecuațiilor de cohortă grupate pentru bărbații și femeile albi și afro-americieni.⁷ Alți factori, cum ar fi antecedentele familiale premature de ASCVD, riscul de ASCVD pe viață, calcificarea arterei coronare,

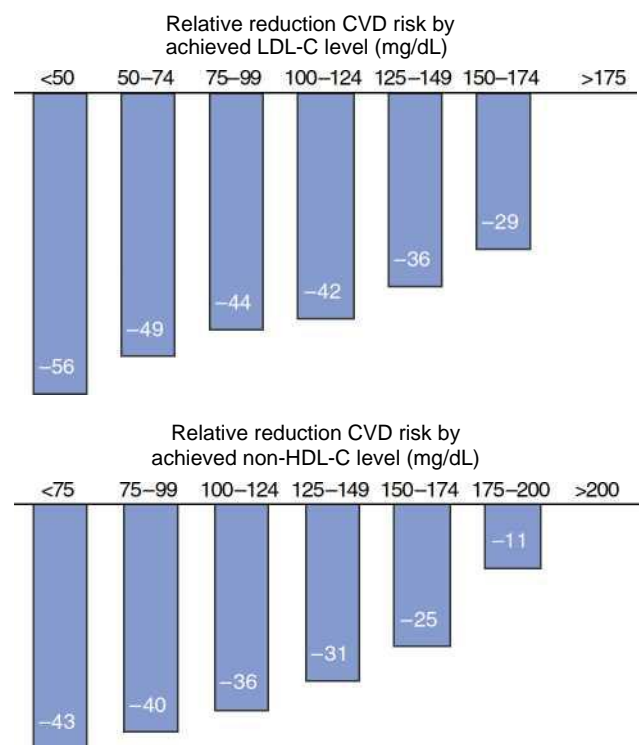


FIG. 28.4 Relative risk reduction cardiovascular events by achieved LDL-C level—meta-analysis of eight statin trials evaluating high- and moderate-intensity statins. CVD, Cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol. (Adapted from Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. JACC 2014;64:485-494.)

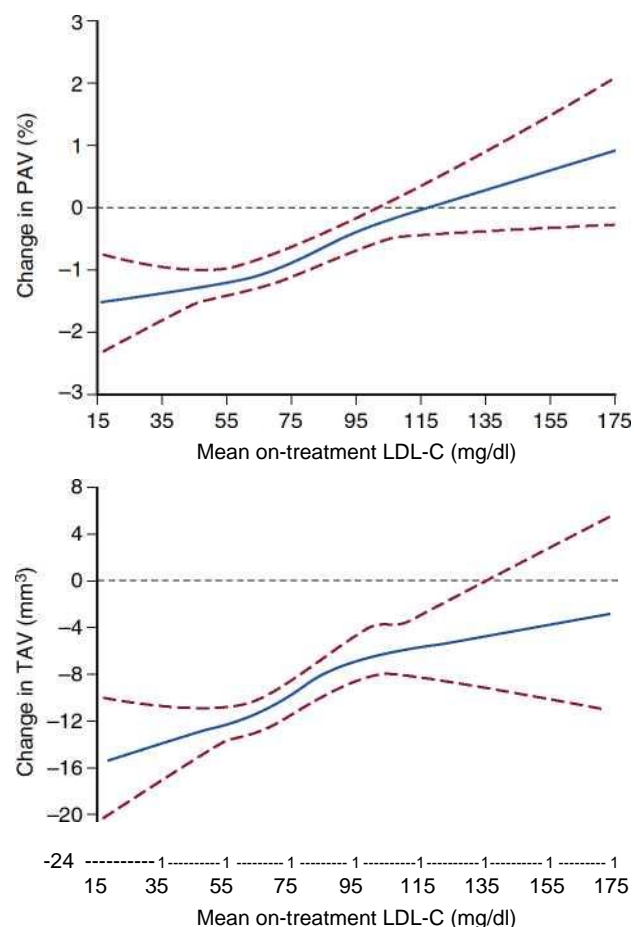


FIG. 28.5 Reductions in percent (PAV) and total atheroma volume (TAV) in coronary intravascular ultrasound trials: 8-24 months with rosuvastatin 40 mg or atorvastatin 80 mg (n = 1881). (From Puri R, Nissen SE, et al. Am J Cardiol 2014;114:1465-1472.)

CASETA 28.2 Ghid pentru colesterolul ACC/AHA 2013: O nouă perspectivă asupra obiectivelor LDL-C și/sau

non-HDL-C

PREVENȚION

1. Dificultatea de a renunța la paradigma trata-la-țintă a fost deliberată pe larg pe o perioadă de 3 ani. Mulți clinicieni folosesc ținte precum LDL-C < 70 mg/dL și LDL-C < 100 mg/dL pentru prevenirea secundară și primară ASCVD (țintele non-HDL-C sunt cu 30 mg/dL mai mari). Cu toate acestea, dovezile RCT arată în mod clar că evenimentele ASCVD sunt reduse prin utilizarea intensității statinei maxim tolerate în acele grupuri care s-a dovedit a fi benefică. După o revizuire cuprinzătoare, nu au fost identificate studii randomizate care să fi titrat terapia medicamentoasă la obiective specifice LDL-C sau non-HDL-C pentru a îmbunătăți rezultatele ASCVD. Cu toate acestea, a fost identificat un RCT care nu a arătat nicio reducere suplimentară a evenimentelor ASCVD din adăugarea terapiei cu nonstatine pentru a trata în continuare nivelurile non-HDL-C odată ce a fost atins un obiectiv de LDL-C. În AIM-HIGH,^{68b} reducerea suplimentară a nivelurilor non-HDL-C (precum și reducerile suplimentare ale Apo B, Lp(a) și trigliceridele în plus față de creșterea HDL-C) cu terapia cu niacină **NU A** redus și mai mult riscul de ASCVD la persoanele tratate la niveluri de LDL-C de 40-80 mg/dL.
2. Utilizarea țintelor LDL-C poate duce la un tratament insuficient cu terapia cu statine bazată pe dovezi sau un supratratament cu medicamente non-statine, care nu s-a dovedit că reduc evenimentele ASCVD în ECR (chiar dacă medicamentul poate scădea suplimentar LDL-C și/sau non-HDL-C). Implicațiile tratamentului pentru un obiectiv de LDL-C pot însemna că este utilizată o intensitate suboptimă a statinei deoarece obiectivul a fost atins sau că adăugarea unei terapii nonstatine pentru a atinge o țintă specifică are ca rezultat o scădere a intensității statinei bazate pe dovezi din motive de siguranță. Cu toate acestea, atunci când sunt disponibile dovezi RCT că o terapie cu nonstatine reduce și mai mult evenimentele ASCVD atunci când este adăugată la terapia cu statine, terapia cu nonstatine poate fi luată în considerare.
3. Variațiile modeste ale măsurătorilor fiziologice sau de laborator ale LDL-C și non-HDL-C, cu un impact redus asupra fiziopatologiei aterosclerozei, pot duce la excursii peste sau sub obiectiv, ducând la modificări terapeutice care pot oferi - pacientului un beneficiu net suplimentar de reducere a riscului ASCVD.
4. Câteva exemple care compară o strategie bazată pe cele patru grupuri de beneficii cu statine cu o strategie care utilizează ținte LDL-C/non-HDL-C:
 - A. Prevenție secundară - dovezile susțin intensitatea ridicată terapia cu statine pentru acest grup pentru a scădea maxim LDL C. Nu sprijină utilizarea unei ținte de LDL-C. De exemplu, dacă un pacient cu prevenție secundară atinge un LDL-C de 78 mg/dL la o doză de 80 mg de atorvastatină, pacientul primește terapie bazată pe dovezi. Până în prezent, nu există date care să arate că adăugarea de medicamente non-statine la terapia cu statine de mare intensitate va oferi beneficii incrementale de reducere a riscului de ASCVD cu o marjă acceptabilă de siguranță. Într-adevăr, AIM-HIGH^{68b} a demonstrat inutilitatea adăugării de niacină la persoanele cu HDL-C scăzut și trigliceride mari și

ACCORD¹²⁶ a demonstrat inutilitatea adăugării de fenofibrat la persoanele cu diabet. Deși o analiză de subgrup ACCORD a celor cu trigliceride ridicate și niveluri scăzute de HDL-C a sugerat că fenofibratul poate reduce evenimentele ASCVD la pacienții cu diabet zaharat, aceasta este generatoare de ipoteze și necesită testare suplimentară în comparație cu utilizarea bazată pe dovezi a unei statine de mare intensitate. În plus, a nu avea un obiectiv de < 70 mg/dL pentru LDL-C înseamnă că pacientul care aderă la managementul optim al stilului de viață și care primește o statină de mare intensitate evită terapia suplimentară, care nu se bazează pe dovezi, doar pentru că LDL-C-ul său este mai mare decât un prag arbitrar. Într-adevăr, abordarea obiectivului LDL-C poate face acest pacient să se simtă inutil ca un eșec.

- B. Hipercolesterolemie familială cu LDL-C > 190 mg/dL - În multe cazuri, persoanele cu hipercolesterolemie familială nu pot atinge un obiectiv de LDL-C < 100 mg/dL. De exemplu, un individ cu olemie hipercolesterolemie familială poate atinge un LDL-C de numai 120 mg/dL, în ciuda utilizării a trei medicamente care scad colesterolul. Deși acest individ este posibil să nu atingă obiectivul de 100 mg/dL, el/ea și-a scăzut LDL-C cu > 50% (pornind de la un nivel de LDL-C netratat de - 325-400 mg/dL). Acești pacienți nu sunt eșecuri ale tratamentului, deoarece datele observaționale au arătat reduceri semnificative ale evenimentelor ASCVD fără a atinge ținte specifice LDL-C. Acesta este un domeniu în care datele observaționale susțin abordarea recomandată.
- C. Diabet zaharat de tip 2 - Pentru cei cu vârsta între 40-75 de ani cu factori de risc, beneficiile potențiale ale scăderii LDL-C cu o statină de mare intensitate sunt substanțiale. Deoarece cei cu diabet zaharat au adesea niveluri mai scăzute de LDL-C decât cei fără diabet, terapia direcționată către „obiectiv” încurajează adesea utilizarea unei doze mai mici de statine decât este susținută de RCT, iar medicamentele nonstatine pot fi adăugate pentru a aborda HDL-C scăzut sau trigliceridele ridicate, pentru care lipsesc dovezile RCT privind reducerea evenimentului ASCVD. Acordarea unei intensități maxim tolerate de statine ar trebui să primească accent primar deoarece reflectă cel mai exact datele conform cărora statinele reduc riscul relativ de evenimente ASCVD în mod similar la persoanele cu și fără diabet și în prevenția primară și secundară la cei cu diabet, împreună cu dovezi că statinele de mare intensitate reduc evenimentele ASCVD mai mult decât statinele de intensitate moderată.
- D. Risc estimat de ASCVD la 10 ani > 7,5% - datele au arătat că statinele utilizate pentru prevenția primară au beneficii substanțiale de reducere a riscului de ASCVD în intervalul de niveluri LDL-C de 70-189 mg/dL. Mai mult, metaanaliza Cochrane,¹⁵ precum și o meta-analiză efectuată de Colesterol Treatment Trialists confirmă că prevenția primară cu statine reduce mortalitatea totală, precum și evenimentele nefatale ASCVD.⁴⁴

ACC, Colegiul American de Cardiologie; ACCORD, Acțiune pentru Controlul Riscului Cardiovascular în Diabet; AHA, Asociația Americană a Inimii; AIM-HIGH, Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate; impact asupra rezultatelor sănătății globale; ASCVD, boală cardiovasculară aterosclerotică; HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; RCT, studii randomizate controlate. De la Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, et al. Ghidul ACC/AHA din 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți. *Circulație*. 2014;129[supl 2]:S1-S45. Retipărit cu permisiunea autorului JG Robinson.

indicele gleznă-brahial redus și proteina C-reactivă crescută, rasa și etnia pot fi luate în considerare pentru informarea evaluării riscului.

Potențialul unui beneficiu de reducere a riscului de ASCVD din adăugarea unei nonstatine la scăderea suplimentară a LDL-C este de o importanță deosebită în prevenirea primară cu risc scăzut la pacienții cu LDL-C sub 190 mg/dL, unde marja beneficiului de reducere a riscului de ASCVD poate fi mai mică,

dar sarcina terapiei suplimentare, costurilor și riscului de efecte adverse sunt neschimbate.⁵ Ezetimiba este nonstatina preferată datorită demonstrației clare că reduce evenimentele ASCVD atunci când este adăugat la terapia de fond cu statine, cu o marjă excelentă de siguranță.

Prezentare generală a Ghidului pentru colesterol ESC/EAS 2016

Ghidul de prevenire ESC/EAS din 2016 continuă să utilizeze stratificarea riscului și paradigma obiectivului LDL-C din ghidurile anterioare ESC/EAS ([Casetă 28.3](#)).^{15, 63} Pacienții sunt stratificați în patru grupuri: (1) risc foarte ridicat (boală cardio vasculară documentată), diabet cu afectare a organelor țintă sau un factor de risc cardiovascular major, boală cronică severă de rinichi sau un SCORE calculat mai mare sau egal cu 10%; (2) risc ridicat (creștere marcată a factorilor de risc unici, în special colesterol total > 8 mmol/L sau > 310 mg/dL), alte persoane cu diabet zaharat, rinichi cronic cronic

CASETA 28.3 Ghid de prevenire ESC/EAS 2016 (indicații clinice pentru măsurarea tensiunii arteriale în afara biroului)

Suspiciunea de hipertensiune cu haină albă sau mascată

- TA ridicată de birou la persoanele fără leziuni de organ și cu risc CV total scăzut.
- TA normală de birou la persoanele cu leziuni de organ sau cu risc CV total ridicat.
- Variabilitatea considerabilă a TA la cabinet la aceleași vizite sau la diferite vizite.
- Hipotensiune arterială autonomă, posturală, postprandială, indusă de siesta și de medicamente.
- Tensiune arterială crescută sau preeclampsie suspectată la gravide.
- Identificarea hipertensiunii arteriale rezistente adevărate și false.

Indicații specifice pentru ABPM

- Discordanță marcată între BP la birou și BP acasă.
- Evaluarea stării de scufundare.
- Suspiciunea de hipertensiune arterială nocturnă sau absența scufundării, cum ar fi la pacienții cu apnee în somn, CKD sau DZ.
- Evaluarea variabilității TA.

ABPM, Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale; TA, tensiunea arterială; CKD, boală cronică de rinichi; CV, cardiovasculară; DM, diabet zaharat.

Din Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Orientări europene 2016 privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315- 2381. pii: ehw106.

boală sau un SCORE calculat de la 5% la mai puțin de 10%; (3) risc moderat (SCORE > 1% și < 5%); și (4) risc scăzut (SCORE < 1%) (vezi [Tabelul 28.4](#)). Antecedentele familiale premature de ASCVD, factorii psihosociali, calciul arterei coronare, placa carotidă, indicele glezne-brahial și prezența bolii autoimune pot fi de asemenea considerate ca parte a evaluării riscului.

Nivelul de risc al pacientului identifică obiectivul tratamentului cu LDL-C: risc foarte mare (> 10%; obiectivul LDL-C < 1,8 mmol/L sau 70 mg/dL); risc ridicat (5 până la < 10%; obiectiv LDL-C < 2,6 mmol/L sau 100 mg/dL); risc moderat (> 1% până la < 5%; obiectiv LDL-C < 3,0 mmol/L sau 115 mg/dL); sau risc scăzut (< 1%; obiectivul LDL-C < 3,0 mmol/L sau 115 mg/dL) (vezi [Tabelul 28.4](#)).

Statinele sunt recomandate ca prima alegere la pacienții cu hipercolesterolemie sau hiperlipidemie combinată. Nonstatinele sunt recomandate ca terapie combinată cu statine la pacienții selectați atunci când un obiectiv specific nu este atins cu doza maximă tolerată de statină. Ezetimibul poate fi preferat pe baza reducerii îmbunătățite a rezultatelor: Trial Vytroin Efficacy International (IMPROVE-IT). Niacina și secheștrantii acizilor biliari nu sunt recomandați. Fenofibratul poate fi util la unii pacienți cu hipertrigliceridemie, cu excesul de risc de miopatie comunicat clar.

Non-HDL-C este considerat un obiectiv alternativ rezonabil de tratament, deși nu a fost un obiectiv final în studiile privind rezultatele cardiovasculare. Non-HDL-C este calculat prin scăderea HDL-C din colesterolul total, reflectând astfel toate lipoproteinele aterogene care conțin apolipoproteina B circulante, inclusiv LDL-C. Non-HDL-C este deosebit de util la pacienții cu hipertrigliceridemie și poate fi calculat atunci când trigliceridele sunt peste 400 mg/dL (spre deosebire de LDL-C calculat). Non-HDL-C nu necesită post și este cu aproximativ 0,8 mmol/L (30 mg/dL) mai mare decât nivelul LDL-C. Obiectivele tratamentului non-HDL-C sunt: risc foarte mare mai puțin de 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL), risc ridicat mai puțin de 3,3 mmol/L (< 130 mg/dL), iar în cazul riscului moderat-scăzut mai puțin de 3,8 mmol/L (< 145 mg/dL).

Restul acestei secțiuni se va concentra pe recomandările ghidului ACC/AHA privind colesterolul din 2013, cu informații

suplimentare din secțiunea mai scurtă privind tratamentul colesterolului din ghidul de prevenire ESC/AHA din 2016, dacă este necesar.

Intensitatea statinei

Ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 recomandă terapia cu statine de intensitate moderată sau mare, pe baza dovezilor și a probabilității unui beneficiu net de reducere a riscului de ASCVD. Intensitatea statinei este definită în [Tabelul 28.5](#).⁵ Pacienții cu risc ridicat până la vârsta de 75 de ani ar trebui să primească o statină de mare intensitate, cu excepția cazului în care există probleme legate de siguranță. Trei studii au demonstrat că statinele de intensitate ridicată reduc evenimentele ASCVD mai mult decât statinele de intensitate moderată și sunt bine tolerate la populațiile de pacienți cu risc ridicat de 75 de ani sau mai mult.⁶⁴⁻⁶⁶ La pacienții cu risc scăzut (< 7,5%), și la cei peste 75 de ani, se preferă statinele de intensitate moderată. La cei care nu pot tolera statine de intensitate mare sau moderată, trebuie utilizată doza de statină maxim tolerată.

Prevenție primară cu LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare

Când un pacient este identificat pentru prima dată cu un LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare (sau trigliceride > 500 mg/dL), cauzele secundare ale hipercolesterolemiei trebuie excluse ([Tabelul 28.6](#)).⁵ Managementul hipertrigliceridemiei este discutat pe scurt mai târziu în această secțiune. Cititorii sunt îndrumați la declarația de trigliceride AHA pentru o discuție mai detaliată.⁶⁷

Persoanele de orice vârstă cu o creștere primară a LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare au o contribuție genetică puternică la hipercolesterolemia lor și prezintă un risc crescut de ASCVD prematur.⁵ Obiceiurile de viață sănătoase, evitarea fumatului și controlul tensiunii arteriale sunt toate foarte importante. Cu toate acestea, este necesară o reducere substanțială a LDL-C a nivelurilor de LDL-C pentru a reduce semnificativ riscul prematur de ASCVD la acești pacienți.

Ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 recomandă ca toți indivizii cu LDL-C primar de 190 mg/dL sau mai mult să fie tratați cu o statină de mare intensitate. LDL-C trebuie redus cu cel puțin 50%. Deoarece statinele de intensitate mare reduc LDL-C mai mult decât statinele de intensitate moderată,⁶⁴⁻⁶⁶ trebuie inițiată o statină de mare intensitate, cu excepția cazului în care sunt prezente considerente de siguranță.⁵ Mulți pacienți cu niveluri de LDL-C netratate de 190 mg/dL sau mai mari vor necesita adăugarea unei nonstatine pentru a scădea în continuare LDL-C la nivelurile dorite.

Deși nu sunt disponibile dovezi pentru nonstatinele adăugate la terapia cu statine la pacienții cu hipercolesterolemie genetică, panoul de ghiduri de colesterol ACC/AHA din 2013 a - considerat că beneficiul potențial al reducerii suplimentare de LDL-C la acești pacienți este semnificativ pe baza extrapolării meta-analizei Cholesterol Treatment Trialists a terapiei cu statine, în care fiecare 1 mmol/dL-L39 a fost asociat cu o reducere a LDL39. Reducerea cu 21% a evenimentelor cardiovasculare majore ([Fig. 28.6](#)).^{68a} Prin urmare, a fost făcută o recomandare de experți pentru a adăuga terapie cu nonstatine pentru a atinge nivelul dorit de LDL-C, de preferință o nonstatina (nonstatine) demonstrată pentru a reduce evenimentele ASCVD.⁵¹ Strategia de tratament recomandată este prezentată în [Fig. 28.7](#).

Ghidul ESC/EAS din 2016 recomandă un obiectiv de LDL-C sub 100 mg/dL pentru pacienții cu risc înalt de prevenție

primară cu colesterol total mai mare de 8 mmol/L

TABLE 28.4 2016 ESC/EAS Prevention Guidelines: Patient Risk Categories and Lipid Treatment Recommendations

PREVENTION	RISK LEVEL	CHARACTERISTICS	RECOMMENDATION	CLASS	LEVEL
	Very high risk	<ul style="list-style-type: none"> Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolemia or marked hypertension Severe CKD (GFR < 30 mL/min per 1.73 m²) A calculated SCORE > 10% 	An LDL-C goal < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended		B
	High risk	<ul style="list-style-type: none"> Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol > 8 mmol/L (> 310 mg/dL) (e.g., in familial hypercholesterolemia) or BP > 180/110 mm Hg Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk) Moderate CKD (GFR 30-59 mL/min per 1.73 m²) A calculated SCORE > 5% and < 10% 	LDL-C goal < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.1 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended	I	B
	Moderate risk	SCORE is > 1% and < 5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category	In the remaining patients on LDL-C IIa lowering treatment, an LDL-C goal < 3.0 mmol/L (< 115 mg/dL) should be considered		C
	Low risk	SCORE < 1%.			

AMI, Acute myocardial infarction; ACS, acute coronary syndrome; BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; GFR, glomerular filtration rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PAD, peripheral artery disease; TIA, transient ischemic attack. From Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381.

TABLE 28.5 High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy*

STATIN THERAPY	DAILY DOSE		
	High Intensity • LDL-C \geq 50%	Moderate Intensity • LDL-C 30-50%	Low Intensity • LDL-C < 30%
Atorvastatin	(40)-80 mg	10 (20) mg	
Rosuvastatin	20 (40) mg	(5) 10 mg	
Simvastatin		20-40 mg [†]	10 mg
Pravastatin		40 (80) mg	10-20 mg
Lovastatin		40 mg	20 mg
Fluvastatin		80 mg (Fluvastatin XL)	20-40 mg
Fluvastatin		40 mg ^{**}	
Pitavastatin		2-4 mg	1 mg

individual responses to statin therapy varied in randomized, controlled trials and vary in clinical practice. A less-than-average response may have a biologic basis. Statins and dosages in bold were reduced in major cardiovascular events in randomized, controlled trials. Statins and doses in italics were approved by the FDA but were not tested in randomized, controlled trials.

^{||}Evidence from one randomized, controlled trial only; down-titration if patient is unable to tolerate atorvastatin, 80 mg.

[†]Although simvastatin 80 mg was evaluated in randomized, controlled trials, the FDA recommends against initiation of or titration to 80 mg of simvastatin because of increased risk for myopathy and rhabdomyolysis.

^{**}Twice daily.

FDA, US Food and Drug Administration; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; XL, extended-release.

From Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25, Part B):2889-2934. Reprinted with permission of the author. JG Robinson

(> 310 mg/dL).¹⁵ Asociația Națională a Lipidelor a recomandat atingerea unui LDL-C sub 100 mg/dL pentru acești pacienți.

Diagnosticul Hipercolesterolemiei Familiale

Persoanele cu hipercolesterolemie familială prezintă un risc deosebit de mare de ASCVD prematură din cauza expunerii la niveluri ridicate de LDL-C încă de la naștere.^{35,51} La vârsta adultă, hipercolesterolemia familială poate fi diagnosticată ca un LDL-C netratat de 190 mg/dL sau mai mare și un istoric familial de hipercolesterolemie familială sau ASCVD cu debut prematur la o rudă de gradul I (înainte de vârsta de 55 de ani la bărbați;

înainte de vârsta de 65 de ani la femei).³⁵ Prezența unui defect al genei de creștere a LDL-C (receptor LDL, apolipoproteină B sau PCSK9) este de asemenea diagnostică, deși nu este prezentă în toate cazurile de hipercolesterolemie familială. Odată ce un pacient cu hipercolesterolemie familială este diagnosticat, trebuie efectuat un screening în cascadă a rudelor, inclusiv la copiii cu vârsta de 2 ani sau mai mari. Tratamentul precoce cu statine reduce semnificativ riscul prematur de ASCVD la pacienții cu hipercolesterolemie genetică.⁵⁰

TABLE 28.6 Secondary Causes of Hyperlipidemia

SECONDARY CAUSE	ELEVATED LDL-C OR NON-HDL-C	ELEVATED TRIGLYCERIDES
Diet	Saturated or <i>trans</i> fats, large weight gain, anorexia	Large weight gain, high fat intake, <u>high refined carbohydrate intake</u>, excessive alcohol intake, very low fat diets if high in refined carbohydrates
Drugs	Glucocorticoids , cyclosporine, anticonvulsants, oral contraceptives, anabolic steroids, diuretics, sirolimus, amiodarone	Glucocorticoids , oral estrogens, anabolic steroids, bile acid sequestrants, highly active retroviral therapy, retinoic acid (isotretinoin), sirolimus, tacrolimus, raloxifene, tamoxifen, β -blockers (not carvedilol), thiazides, cyclophosphamide, L-asparaginase, second-generation antipsychotics (clozapine and olanzapine)
Diseases	Biliary obstruction, nephrotic syndrome, gammaglobulinopathy	Proteinuria , nephrotic syndrome, chronic renal failure, glomerulonephritis, Cushing syndrome, HIV, lipodystrophies, gammaglobulinopathy, systemic lupus erythematosus, autoimmune chylomicronemia, chronic idiopathic urticaria
Disorders and altered states of metabolism	Obesity , hypothyroidism, pregnancy*	Diabetes (poorly controlled), obesity , lipodystrophy, hypothyroidism, pregnancy,* polycystic ovarian syndrome
Common causes of secondary hyperlipidemia (most common causes in bold ; leading causes <u>underlined</u>). *Cholesterol and triglycerides rise progressively throughout pregnancy.		

Secondary causes of hyperlipidemia should be evaluated in patients with:

- Newly identified LDL-C > 160 mg/dL or non-HDL-C > 190 mg/dL.
- Newly identified triglycerides > 500 mg/dL.
- Worsening LDL-C, non-HDL-C, or triglyceride levels despite adherence to lifestyle and drug therapy.

Initial laboratory tests should include:

- Fasting glucose or hemoglobin A1C (HbA1C).
- Thyroid-stimulating hormone (TSH).
- Alkaline phosphatase, bilirubin, and alanine aminotransferase (ALT).
- Creatinine/glomerular filtration rate (GFR).
- Urinary albumin.

Additional tests include:

- Total protein
- Women of childbearing age - beta human chorionic gonadotropin (p-hCG).

Used with permission of Robinson JG. *Clinical Lipid Management*. Professional Communications Inc, West Islip, NY, 2015.

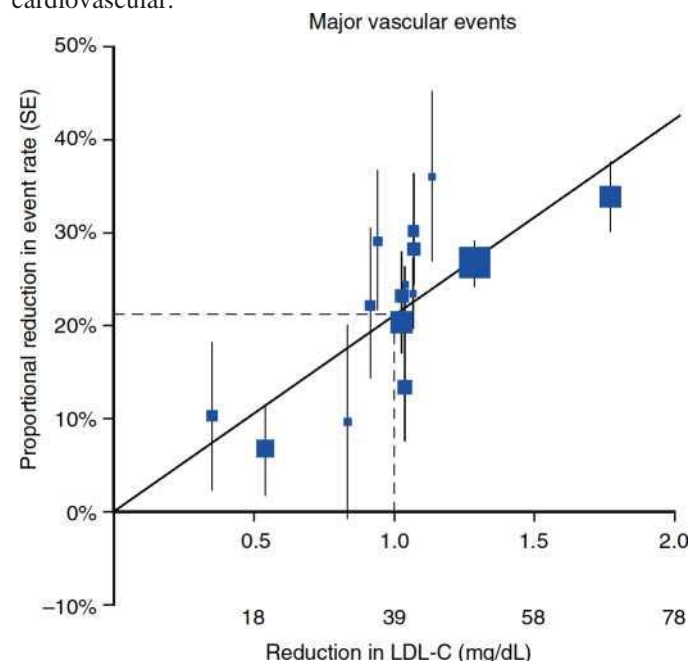
Prevenție primară la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet zaharat de tip 1 sau 2 prezintă, de asemenea, un risc foarte mare de apariție a evenimentelor ASCVD.⁵ Acești pacienți au adesea dislipidemie caracterizată prin LDL-C și HDL-C mai scăzute și niveluri mai mari de trigliceride și non-HDL-C decât pacienții fără diabet.⁶⁹ Cu toate acestea, pentru reducerea riscului de ASCVD, accentul rămâne pe scăderea LDL-C cu terapia cu statine, care reduce riscul pe spectrul altor anomalii ale lipidelor și al caracteristicilor pacientului la pacienții cu diabet (Fig. 28.8).⁶⁸ Pacienții de prevenție primară cu diabet suferă de aceeași reducere relativă a riscului cardiovascular ca și cei cu ASCVD clinic.

Pe baza unui corp puternic de dovezi din mai multe studii clinice, ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 recomandă - terapia cu statine pentru toți pacienții cu diabet zaharat cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani.⁵ Doar statine de intensitate moderată au fost evaluate în populațiile de prevenție primară de pacienți cu diabet. Cu toate acestea, ca și în alte grupuri de pacienți, reducerea riscului cardiovascular este proporțională cu magnitudinea reducerii LDL-C.⁶⁸ Prin urmare, ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 recomandă luarea în considerare a terapiei cu statine de mare intensitate la pacienții cu diabet care au un risc de ASCVD de 7,5% sau mai mare la 10 ani. Riscul ASCVD pe zece ani și pe durata de viață poate fi estimat utilizând calculatorul de risc ACC/AHA Ecuatii de cohortă grupate.⁷

Terapia cu statine pentru prevenirea primară poate fi luată în considerare și la pacienții cu diabet zaharat sub 40 de ani sau mai mari de 75 de ani. Asociația Americană de Diabet recomandă terapia cu statine persoanelor sub 40 de ani care au factori de risc cardiovascular (definiți ca LDL-C > 100 mg/dL, hipertensiune arterială, fumat sau supraponderalitate/obezitate).¹⁰ Terapia cu statine este recomandată și pacienților cu diabet peste 75 de ani: intensitate moderată dacă nu există factori de risc și intensitate

moderată sau mare dacă sunt prezenți factori de risc cardiovascular.



SMOCHIN. 28.6 Relația dintre reducerea LDL-C și reducerea relativă a evenimentelor ASCVD și reducerea riscului relativ la evenimentele ASCVD observate pe an. (*Cholesterol Treatment Trialists, C. Eficacitatea și siguranța tratamentului pentru scăderea colesterolului : meta-analiză prospectivă a datelor de la 90.056 de pacienți în 14 studii randomizate cu statine. Lancet 2005;366:1267-1278.*)

Prevenție primară în rândul persoanelor fără diabet și cu LDL-C mai puțin de 190 mg/dL

Dacă prima manifestare clinică a ASCVD apare prematur sau la o vârstă înaintată, depinde în mare măsură de susceptibilitatea genetică și de povara factorilor de risc asupra

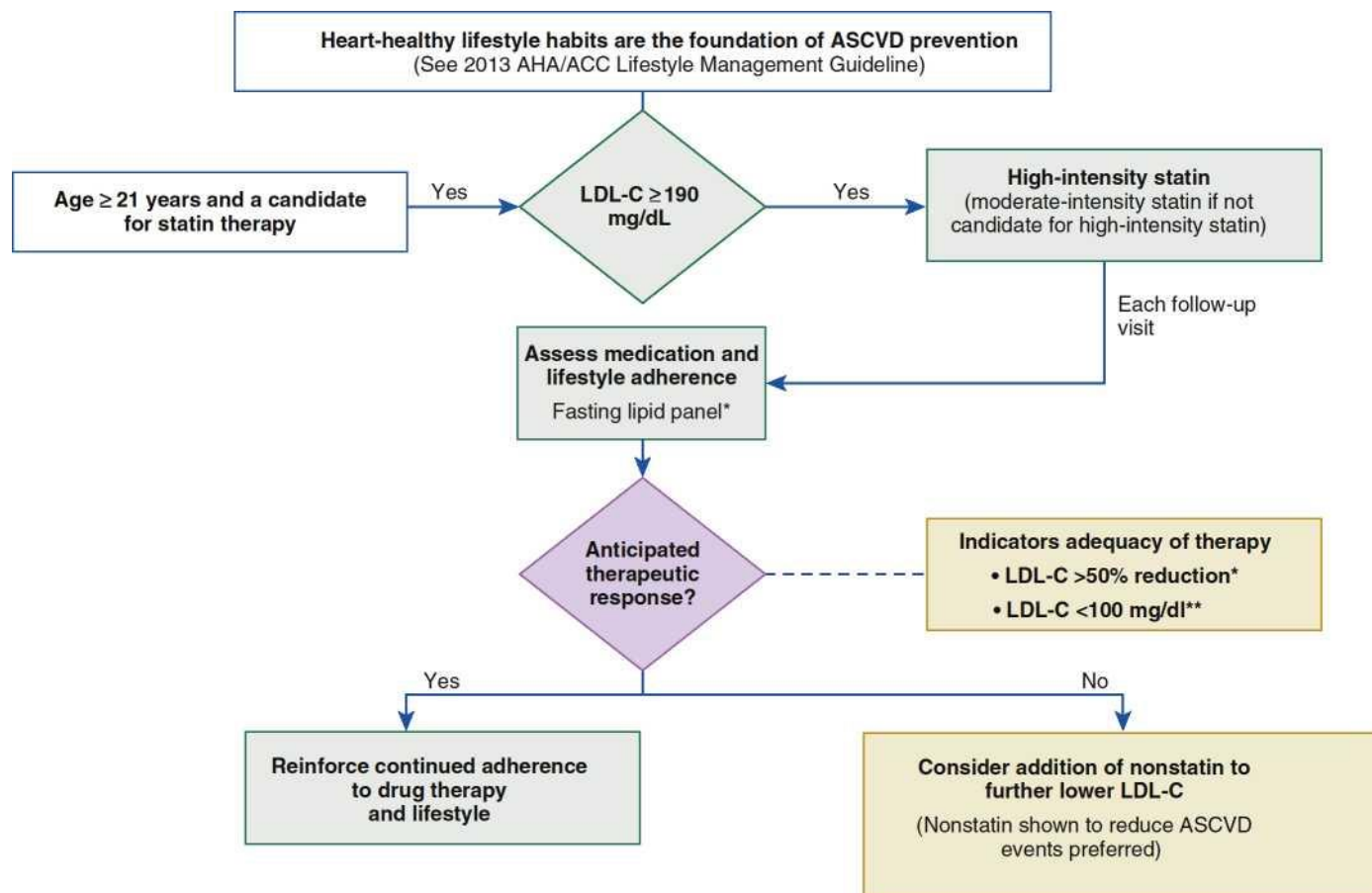


FIG. 28.7 Treatment strategy genetic hypercholesterolemia when LDL-C ≥ 190 mg/dL. [Green Class 1 recommendation - "should do"; Yellow Class II a recommendation - "reasonable to do"] Adapted with permission of author from Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25, Part B):2889-2934. *For patients with familial combined hyperlipidemia (FCH) and non-HDL-C > 220 mg/dL and/or severe hypertriglyceridemia, a 50% reduction in non-HDL-C and non-HDL-C < 130 mg/dL may be used as indicators of adequacy of therapy. ** Per the National Lipid Association Familial Hypercholesterolemia statement. (Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S1-S8.) (From Cholesterol Treatment Trialists. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 patients in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.)

durata de viață.⁷⁰⁻⁷¹ Din păcate, instrumentele disponibile în prezent nu pot prezice cu exactitate riscul pentru un pacient individual, dar trebuie să se bazeze pe estimări probabilistice derivate din datele epidemiologice ale populației. Având în vedere acest cadru, abordarea clinică a statinelor pentru prevenirea primară se bazează în mare măsură pe luarea deciziilor în comun cu pacienții fără diabet care au un LDL-C sub 190 mg/dL.

Dovezi din studiile clinice

Ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 a dezvoltat - recomandări de prevenire primară bazate pe dovezile din trei studii de prevenire pur primară a rezultatelor cardiovasculare.⁷²⁻⁷⁴ Dovezi solide susțin un beneficiu net de reducere a riscului de ASCVD la persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, cu un risc de ASCVD de 7,5% sau mai mare la 10 ani pentru statine de intensitate moderată sau mare. Dovezi moderate susțin utilizarea statinelor de intensitate moderată la persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, cu un risc de ASCVD de 5% până la mai puțin de 7,5% la 10 ani.⁷⁴

Dovezile din studiile clinice pentru persoanele cu vârsta sub 40 de ani și peste 75 de ani sunt insuficiente. Niciun studiu de prevenire primară nu a inclus persoane sub 40 de ani. Dovezile pentru terapia cu statine de prevenție primară la persoanele de peste 75 de ani sunt echivoce. Un studiu a constatat un beneficiu de reducere a riscului cardiovascular cu terapia cu statine de intensitate mare, dar un alt studiu nu a găsit niciun beneficiu cu

terapia cu statine de intensitate moderată.⁷⁵⁻⁷⁶ Prin urmare, decizia de a iniția terapia cu statine la aceste grupe de vârstă trebuie individualizată, luând în considerare preferințele pacientului.

Siguranța cu statine

În comparație cu pacienții cu risc mai mare de prevenție secundară, considerentele de siguranță influențează mai puternic decizia de a iniția statine pentru pacienții de prevenție primară cu risc mai scăzut, unde marja beneficiului de reducere a riscului de ASCVD poate fi mai mică. Cele mai grave efecte adverse ale miopatiei grave și ale accidentului vascular cerebral hemoragic sunt rare.⁴⁰

Deși simptomele musculare sunt raportate în mod obișnuit de pacienții tratați cu statine, ele nu au apărut mai frecvent în grupurile tratate cu statine de intensitate moderată și mare decât în grupul placebo în studiile privind rezultatele cardiovasculare (managementul simptomelor la pacienții tratați cu statine este discutat mai jos).⁵ Desigur, aceste studii au exclus pacienții cu comorbidități grave sau afecțiuni care necesită regimuri medicamentoase complexe care ar putea influența siguranța (cum ar fi HIV sau transplantul de organe). Trebuie remarcat, totuși, că statinele de intensitate moderată au avut o rată de evenimente adverse comparabilă cu placebo în două studii la pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa II-IV și în două studii cu pacienți care au primit hemodializă de întreținere.⁷⁸⁻⁸¹

Grupuri	Evenimente (%) Controlul tratamentului		RR (CI)	Testați pentru eterogenitate sau tendință
Tip de diabet:				
Diabet de tip 1	147 (20,5%)	196 (26,2%)	0,79 (0,62-1,01)	$X^2_i = 0,0$; $p=1,0$
Diabet de tip 2	1318 (15,2%)	1586 (18,5%)	0,79 (0,72-0,87)	
Sex:				
Bărbați	1082 (17,2%)	1332 (21,4%)	0,78 (0,71-0,86)	$X^2_i = 0,1$; $p=0,7$
Femei	383 (12,4%)	450 (14,6%)	0,81 (0,67-0,97)	
Varsta (ani):				
< 65	701 (13,1%)	898 (17,1%)	0,77 (0,68-0,87)	$X^2_i = 0,5$; $p=0,5$
>65	764 (18,9%)	884 (21,8%)	0,81 (0,71-0,92)	
Hipertensiunea arterială tratată în				
Da	1030 (16,3%)	1196 (19,1%)	0,82 (0,74-0,91)	$X^2_i = 2,7$; $p=0,1$
Nu	435 (14,2%)	586 (19,3%)	0,73 (0,63-0,85)	
Indicele de masă corporală:				
<25,0	276 (15,7%)	362 (20,4%)	0,78 (0,64-0,95)	$X^2_i = 0,5$; $p=0,5$
> 25,0-<30,0	639 (15,9%)	774 (19,8%)	0,77 (0,68-0,88)	
> 30,0	532 (15,1%)	628 (17,6%)	0,82 (0,71-0,95)	
Tensiunea arterială sistolică				
<160	993 (15,0%)	1276 (19,1%)	0,76 (0,69-0,85)	$X^2_i = 1,3$; $p=0,3$
> 160	472 (17,1%)	505 (19,2%)	0,83 (0,71-0,96)	
Tensiunea arterială diastolică				
< 90	1176 (16,5%)	1417 (19,8%)	0,81 (0,73-0,89)	$X^2_i = 1,7$; $p=0,2$
>90	288 (12,9%)	364 (17,1%)	0,73 (0,61-0,87)	
Statutul de fumat:				
Actuali fumători	266 (17,5%)	347 (22,5%)	0,78 (0,64-0,96)	$X^2_i = 0,0$; $p=0,9$
nefumători	1199 (15,2%)	1435 (18,5%)	0,79 (0,72-0,87)	
RFG estimat (mL/min/1,73 m²):				
<60	415 (20,6%)	477 (24,0%)	0,83 (0,71-0,97)	$X^2_i = 2,9$; $p=0,09$
> 60-<90	816 (15,5%)	961 (18,4%)	0,81 (0,72-0,91)	
> 90	194 (12,5%)	286 (18,7%)	0,65 (0,50-0,84)	
Riscul prognozat de eveniment vascular major				
<4,5%	474 (8,4%)	631 (11,2%)	0,74 (0,64-0,85)	$X^2_i = 1,8$; $p=0,2$
> 4,5-<8,0%	472 (23,2%)	540 (27,3%)	0,80 (0,66-0,96)	
>8,0%	519 (30,5%)	611 (35,8%)	0,82 (0,70-0,95)	
Tot diabet	1465 (15,6%)	1782 (19,2%)	0,79 (0,74-0,84)	
Test global pentru eterogenitate în cadrul subtotalurilor: $\chi^2_{13} = 13,9$; $p=0,4$ RR (99% CI)				
O RR (95% CI)			0,5 1,0 1,5 Tratament mai bine Controlați mai bine	

SMOCHIN. 28.8 Metaanaliză CTT la nivel individual a 14 studii cu statine — reducerea evenimentelor cardiovasculare pentru diferite subgrupuri de persoane cu diabet. CI, Interval de încredere; RR, risc relativ. (De la Colaboratori CTT, Kearney P, Blackwell L, și colab. de la Cholesterol Treatment Trialists. Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18.686 de persoane cu diabet în 14 studii randomizate cu statine. Lancet 2008;371:117-125.)

Un exces modest de diabet asociat cu statine a fost observat în studiile privind rezultatele cardiovasculare ale statinelor de intensitate moderată, cu rate ceva mai mari observate cu statine de intensitate mare.⁸²⁻⁸³ Cu toate acestea, este probabil ca această observație să aibă o semnificație clinică mică, deoarece numai pacienții cu factori de risc pentru diabet au prezentat riscul excesiv de diabet asociat cu statine, iar pacienții tratați cu statine au fost diagnosticați cu diabet cu doar 2 până la 4 luni mai devreme decât pacienții din grupurile placebo.⁸⁴

Ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 a evaluat numărul necesar de tratat pentru a preveni un eveniment ASCVD (NNT) și numărul necesar de tratat pentru a provoca un eveniment advers (vătămare; NNH) în intervalul de risc de ASCVD pe 10 ani.⁸⁵ Având în vedere riscul de miopatie gravă, accident vascular cerebral hemoragic și excesul de diabet asociat statinei combinate, NNT a depășit NNH pentru statine de intensitate moderată chiar și pentru pacienții cu risc foarte scăzut (Fig. 28.9). Marja de beneficiu pentru statine de mare intensitate a fost mai restrânsă. Cu toate acestea, dacă excesul de risc de diabet este exclus din calculul daunelor, NNH de 1000 este mult sub NNT pentru statine cu consum moderat și de intensitate ridicată.⁸⁴ Acest lucru sugerează că poate exista un beneficiu suplimentar

(fără un exces semnificativ de rău) din utilizarea statinelor de mare intensitate pentru prevenirea primară.

Inițierea cu statine - Vârsta 40 până la 75 de ani

La pacienții cu vârsta între 40 și 75 de ani fără diabet, ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 recomandă un proces în mai multe etape de luare a deciziilor în comun (vezi Fig. 28.2):⁵

1. Începeți prin a estima riscul de ASCVD pe 10 ani la cei care nu iau o statină și au un LDL-C sub 190 mg/dL. Utilizați calculatorul de risc ACC/AHA. Descărcați de pe http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp sau <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator>.
2. Determinați dacă pacientul are potențialul de a experimenta un beneficiu net de reducere a riscului de ASCVD. Dovezi puternice: > 7,5% risc ASCVD la 10 ani, dovezi moderate: 5% până la <7,5% risc ASCVD la 10 ani. La pacienții cu risc <5%, terapia cu statine poate fi luată în considerare la pacienții selectați.
3. Luați în considerare alte caracteristici care pot influența siguranța, inclusiv interacțiunile medicament-medicament.

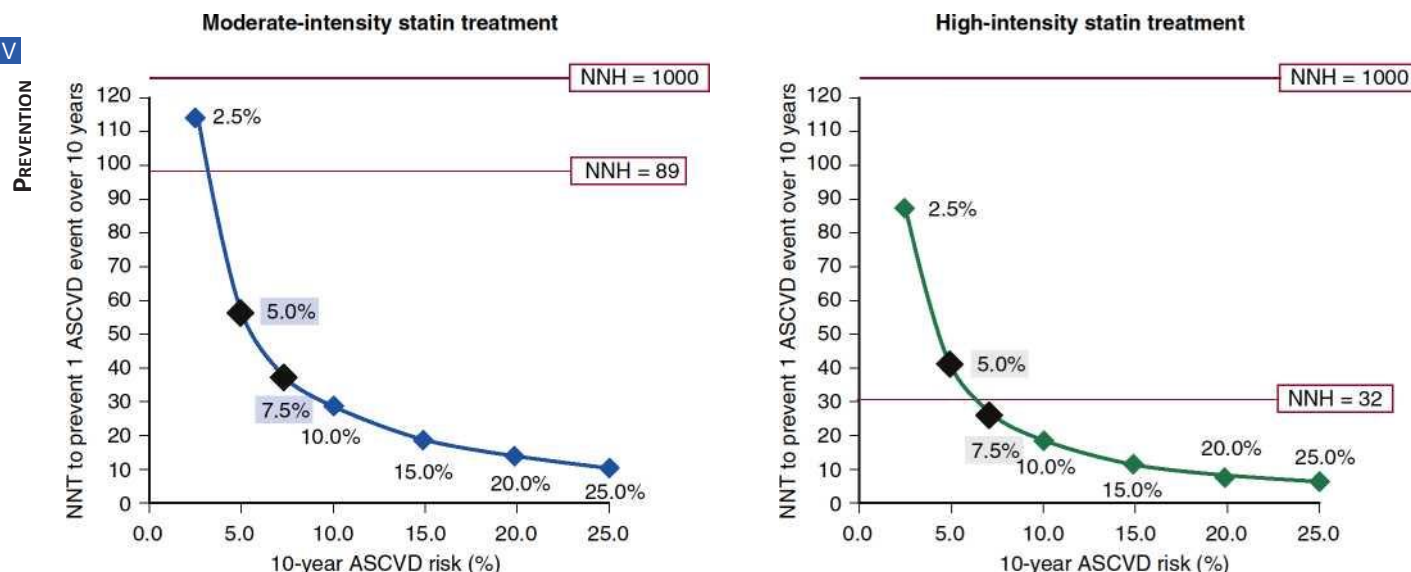


FIG. 28.9 Comparison of the number needed to treat to prevent one ASCVD event (NNT) and the number needed to treat to cause one adverse event (harm; NNH) across the range of 10-year ASCVD risk for moderate- and high-intensity statin therapy. If the excess risk of diabetes is excluded, the NNH is 1000 based on the excess risk of serious myopathy and hemorrhagic stroke. Moderate-intensity statin treatment assumes a 35% relative risk reduction in ASCVD from moderate-intensity statin treatment NNT to prevent one ASCVD event varies by baseline estimated 10-year ASCVD risk. NNH based on one excess case of incident diabetes per 100 individuals* treated with statins for 10 years. High-intensity statin treatment assumes a 45% relative risk reduction in ASCVD from high-intensity statin treatment NNT to prevent one ASCVD event varies by baseline estimated 10-year ASCVD risk. NNH based on three excess cases of incident diabetes* per 100 individuals treated with statins for 10 years. *A conservative estimate of adverse events includes excess cases of incident diabetes, myopathy, and hemorrhagic stroke. The NNH is dominated by excess cases of diabetes, with minimal contribution by myopathy (approximately 0.01 excess case per 100) and hemorrhagic stroke (approximately 0.01 excess case per 100 for hemorrhagic stroke). ASCVD, Atherosclerotic cardiovascular disease. (Adapted from Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129[suppl 2]:S1-S45. Full Report online supplement.)

4. Obțineți preferințele pacientului informat.
5. Dacă decizia este neclară, pot fi luați în considerare alți factori pentru a rafina estimarea riscului (vezi mai jos).

Evaluarea inițială a riscurilor

Calculatorul de risc ACC/AHA Ecuatii grupate de cohorte trebuie utilizat numai la pacienții care nu au ASCVD și al căror LDL-C este sub 190 mg/dL.⁵⁻⁷ Riscul de ASCVD pe 10 ani poate fi estimat la indivizi între 40 și 79 de ani.

Calculatorul de risc ACC/AHA estimează, de asemenea, riscul pe viață la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 59 de ani. După vârsta de 60 de ani, riscul de 10 ani și de viață converg. Riscul pe viață poate informa discuția clinician-pacient. La pacienții mai tineri cu factori de risc, riscul ASCVD la 10 ani poate fi scăzut, dar riscul pe viață poate fi foarte mare.⁷ Acești pacienți ar trebui să abordeze stilul de viață și controlul factorilor de risc și ar putea dori să inițieze terapia cu statine pentru a reduce riscul de ASCVD PE PARCURSUL VIEȚII.

În Statele Unite, estimarea riscului ASCVD pe 10 ani ar trebui să înceapă cu Ecuatiile de cohorte în comun, dezvoltate ca parte a ghidului de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013.⁷ Ecuatiile de cohorte grupate au fost dezvoltate din cinci cohorte epidemiologice susținute de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui. Aceste cohorte includ albi non-hispanici și afro-americani de la vârsta adultă tânără până la bătrânețe. Ecuatiile de cohorte grupate prezic infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral nefatal și fatal. Prin includerea accidentului vascular cerebral, aceste ecuații specifice rasei și sexului au rezultate mai bune la femeile albe și la femeile și bărbații afro-americani decât scorul Framingham utilizat în ghidurile anterioare privind colesterolul, care a fost derivat de la o populație albă și a prezis doar boala coronariană.⁵⁴

Conform ghidului ESC/EAS din 2016, în Europa, ecuațiile SCORE pentru țările cu risc scăzut și înalt ar trebui utilizate pentru a estima riscul de 10 ani de ASCVD letal la persoanele de prevenție primară în vârstă de peste 40 de ani care nu sunt altfel clasificate ca risc ridicat sau foarte ridicat (de exemplu, ASCVD clinic, diabet zaharat, factor de risc unic sau cronic crescut) <http://www.escardio.org/> Ghiduri-&-Educație/Instrumente-

[practice/prevenirea CVD -toolbox/SCORE-Risk-Chars](#)).¹⁵ Performanța acestor ecuații la non-caucazieni nu a fost evaluată. Cu toate acestea, ecuații specifice rasă/etnică au fost dezvoltate pentru Regatul Unit (QRISK2) (<http://www.qrisk.org/>).^{16,17}

Revizuirea evaluării riscurilor

Ghidul de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013 recomandă, de asemenea, să se înceapă cu Ecuatiile de cohorte grupate și apoi să se ia în considerare revizuirea în scădere a estimării riscului la indivizii din populațiile despre care se știe că prezintă un risc mai scăzut de ASCVD (asiaticii de est și mexicanii americani).⁷ Revizuirea ascendentă a riscului ar trebui luată în considerare și pentru indivizii din populațiile cunoscute a fi expuse unui risc mai mare de ASCVD (asiaticii de sud din India, Pakistan, Bangladesh, locuitorii insulelor Pacificului, unii hispanici de origine portorică și nativii americani).

Nu este surprinzător, s-a demonstrat că Ecuatiile de cohorte grupate supraprevăd riscul ASCVD la populațiile cu risc scăzut, cum ar fi profesioniștii din domeniul sănătății care s-au oferit voluntari pentru un studiu clinic, chinezii sau hispanicii americani, persoane ai căror factori de risc au fost bine tratați după intrarea în studiu, persoane înscrise într-o organizație de întreținere a sănătății din California de Nord sau persoane din țările europene cu risc scăzut.⁸⁶⁻⁸⁹ Atunci când sunt aplicate populației generale din SUA de bărbați și femei albe și afro-americane care ar putea fi considerate candidați pentru terapia cu statine, Ecuatiile de cohorte grupate au rezultate destul de bune.⁹⁰ Astfel, se pare că informațiile despre statutul socioeconomic și rasa/etnia pot fi informative atunci când se revizuiesc estimarea riscului.

Ghidul de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013 a evaluat, de asemenea, alți biomarkeri și caracteristicile pacientului pentru a determina dacă au adăugat suficiente informații noi pentru a revizui evaluarea inițială a riscului pe baza nivelurilor factorilor de risc.⁷ Ei au identificat o serie de caracteristici care ar putea fi luate în considerare atunci când decizia de a iniția terapia cu statine pentru prevenirea primară este incertă. Un istoric familial de ASCVD prematur, calciu arterial coronarian crescut, o -proteină C-reactivă mai mare sau egală cu 2 mg/L și un indice gleznă-brahial scăzut au toate informațiile de predicție a riscurilor. Riscul pe parcursul vieții poate fi, de asemenea, o luare în considerare pentru a decide inițierea terapiei cu statine. LDL-C de 160 mg/dL sau mai mare a fost adăugat de ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 ca o caracteristică care poate indica un beneficiu net crescut al terapiei cu statine datorită amplitudinii mai mari a reducerii LDL-C, precum și a probabilității de expunere pe termen lung la niveluri genetice ridicate de LDL-C.⁹¹

Dovezile emergente sugerează că nivelurile crescute de lipoproteine(a) (Lp[a]) pot îmbunătăți predicția riscului, mai ales dacă există antecedente familiale de ASCVD prematură.⁹²⁻⁹⁴ Un Lp(a) de 50 mg/dL sau mai mare pentru alb non-hispanic și un Lp(a) de 30 mg/dL sau mai mare la afro-americani pot indica un risc crescut de ASCVD.⁹⁵ Unele dovezi sugerează că un scor de calciu în artera coronară de zero poate reduce modest boala coronariană și riscul de ASCVD la bărbații albi din grupa de vârstă 55-65 de ani.⁹⁶ Cu toate acestea, nu există dovezi suficiente pentru a determina dacă acest lucru este adevărat pentru femeile albe, adulții non-albi și persoanele sub 55 de ani.

Caracteristicile care pot fi luate în considerare atunci când o decizie de tratament este incertă sunt rezumate în [Casetă 28.4](#).

Inițierea cu statine - Vârsta sub 40 de ani

Obiceiurile de viață sănătoase și evitarea fumatului ar trebui să fie accentul principal la pacienții sub 40 de ani. Deși nu sunt disponibile dovezi ale unui studiu randomizat care să ghideze decizia de a iniția terapia cu statine la pacienții sub 40 de ani, terapia cu statine poate fi totuși luată în considerare la pacienții selectați cu risc crescut de ASCVD.⁵ Caracteristici care ar putea influența decizia de a iniția terapia cu statine pentru prevenirea primară a ASCVD înainte de vârsta de 40 de ani:

1. Un LDL-C > 160 mg înainte de vârsta de 40 de ani indică o povară genetică mare care contribuie la creșterea riscului de ASCVD.
2. Calculatorul de risc ACC/AHA poate fi utilizat pentru a estima riscul ASCVD pe durata vieții la persoanele cu vârsta

Inițierea cu statine - Vârsta peste 75 de ani

Deși riscul absolut de evenimente ASCVD și deces este cel mai mare după vârsta de 75 de ani, decizia de a iniția statine pentru tratamentul primar.

Femei

Statinele sunt categoria X de sarcină și nu trebuie utilizate în timpul sarcinii sau de către mamele care alăptează.⁵ Agenții hipolipemianți nonstatine, alții decât secheștrantii acizilor biliari, ar trebui, de asemenea, evitați la aceste femei. Această considerație

cuprinsă între 20 și 59 de ani.

3. Estimatorul de risc ASCVD pe 10 ani ar putea fi folosit și pentru a demonstra riscul la vârsta de 40 de ani, dacă factorii de risc rămân neschimbați.
4. Antecedente familiale de ASCVD prematură (debut înainte de vârsta de 55 de ani la o rudă de sex masculin de gradul I sau înainte de vârsta de 65 de ani la o rudă de sex feminin de gradul I).

Lipoproteina (a) poate fi de ajutor, după cum sa rezumat anterior, mai ales dacă este prezent un istoric familial de ASCVD prematur.⁹² Calciul arterelor coronare nu este de ajutor în această grupă de vârstă, iar un scor de zero poate oferi o falsă reasigurare în ceea ce privește riscul de ASCVD, mai ales dacă există un istoric familial de ASCVD prematur.⁹⁷ Există puține date privind proteina C reactivă sau indicele glezne-brahial și predicția riscului ASCVD la această grupă de vârstă.

CASETA 28.4 Caracteristici care pot fi luate în considerare pentru a rafina estimarea riscului ASCVD

Indicatori recomandați ai riscului crescut de ASCVD — Ghidul de evaluare a riscurilor ACC/AHA 2013

1. Antecedente familiale de boală cardiovasculară prematură (rudă de gradul I: bărbați < 55 ani sau femei < 65 ani).
2. Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate > 2,0 mg/L.
3. Scorul de calciu al arterei coronare > 300 unități Agatston sau percentila 75 pentru vârstă/sex/etnie.
4. Indicele glezne-brahial < 0,9.

Alți factori care trebuie luați în considerare — Ghidul de evaluare a riscurilor ACC/AHA 2013

1. Poate fi expus un risc crescut de ASCVD - ascendență din Asia de Sud (de ex., India, Pakistan, Bangladesh), unele grupuri hispanice (de exemplu, portoricani), ascendența insulelor din Pacific, - ascendență nativilor americani.
2. Poate avea un risc mai mic de ASCVD - ascendență din Asia de Est (China, Japonia etc.), unele grupuri hispanice (mexicano-americani).

Alți factori de luat în considerare — ghidul de colesterol ACC/AHA 2013

1. LDL-C > 160 mg/dL.
2. Risc de ASCVD pe viață.

Alți factori care ar putea fi luați în considerare

1. Risc mai mic dacă este profesionist din domeniul sănătății, statut socio-economic ridicat sau nivel educațional.
2. Risc mai mare de Lp(a) > 50 mg/dL la alb sau > 30 mg/dL la afro-americani.
3. Cetățean al unei țări europene cu risc cardiovascular scăzut.

afectează în primul rând femeile cu LDL-C netratat de 190 mg/dL sau mai mare și femeile cu diabet. O femeie cu hipercolesterolemie genetică ar trebui să înceapă terapia cu statine până la vârsta de 21 de ani, astfel încât să poată experimenta impactul potențial maxim asupra progresiei aterosclerozei mai devreme în cursul bolii și să întrerupă terapia în timpul perioadei de reproducere cu îngrijorare minimă.³⁵

Cea mai bună abordare este de a consilia femeia și partenerul ei cu privire la potențialul de vătămare a fătului și a copilului și de a confirma că vor fi luate măsuri contraceptive eficiente.¹⁰² Terapia cu statine și nonstatine trebuie întreruptă cu 2 până la 3 luni înainte de începerea eforturilor de concepție. Terapia medicamentoasă poate fi reluată după terminarea alăptării.

Femeile albe fără diabet și care au LDL-C mai puțin de 190 mg/dL prezintă un risc relativ mai mic de ASCVD înainte de vârsta de 75 de ani, comparativ cu bărbații albi și femeile și bărbații afro-americani.⁴ Mai puține femei au fost înrolate în studiile de prevenție primară privind rezultatele cardiovasculare, dar dovezile disponibile sugerează că femeile experimentează o reducere relativă a riscului similară cu cea experimentată de bărbați.¹⁰³ Ecuațiile de cohortă grupate funcționează deosebit de bine pentru a prezice riscul ASCVD atât la femeile albe, cât și la femeile afro-americane.^{7,54}

Populații clinice speciale

Pacienții cu insuficiență cardiacă și insuficiență renală în stadiu terminal prezintă un risc crescut de evenimente cardiovasculare și deces. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat că statinele reduc evenimentele ASCVD la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II-IV de origine ischemică sau non-ischemică,^{78, 79} nici statinele nu reduc evenimentele ASCVD la pacienții care primesc hemodializa de întreținere.^{80, 81} Decizia de a iniția terapia cu statine la acești pacienți trebuie luată în considerare în mod individual. În special, statinele de intensitate moderată au fost bine tolerate în aceste studii.

Lipsa beneficiului terapiei cu statine la aceste două grupuri cu risc ridicat de pacienți cu comorbidități grave și potențialul de interacțiuni medicament-medicament a adus sub semnul întrebării potențialul de reducere netă a riscului de ASCVD de la statine utilizate pentru prevenirea primară la alte grupuri de pacienți cu comorbidități grave. Pacienții cu infecție HIV, afecțiuni cronice inflamatorii sau reumatologice, transplant de organe și supraviețuitorii de cancer pot prezenta un risc crescut de ASCVD.^{85, 104} Statinele pot fi cu siguranță luate în considerare pentru prevenția primară, dar statina și doza ar trebui analizate cu atenție pentru a spori siguranța.

Monitorizare

Succesul eforturilor de prevenire primară poate fi sporit printr-o relație terapeutică continuă între medici, pacienți și familiile acestora. Respectarea stilului de viață și a medicamentelor trebuie evaluată în mod regulat. Ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 recomandă vizite regulate de urmărire pentru a evalua răspunsul la terapie, efectele adverse și aderența (Fig. 28.10).⁵ Panelul a remarcat că reducerea evenimentelor cardiovasculare și înregistrarea excelentă de siguranță a statinelor în studiile privind rezultatele cardiovasculare au avut loc în contextul vizitelor clinice regulate.

Deși ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 s-a îndepărtat de abordarea de la tratare la țintă, a oferit câteva repere pentru evaluarea eficacității terapeutice.⁵ În medie, o reducere de 50% sau mai mare a LDL-C va avea loc cu o statină de intensitate mare, iar o reducere de 30% până la mai puțin de 50% va avea

loc cu o statină de intensitate moderată. Când valoarea inițială a LDL-C este necunoscută, sa observat că în studiile cu statine de mare intensitate a fost observată un LDL-C sub 100 mg/dL. Dacă, după mai multe vizite, se stabilește că pacientul ar putea beneficia de o reducere suplimentară a LDL-C, doza de statină poate fi intensificată sau se poate lua în considerare adăugarea unei nonstatine.

Terapia cu nonstatine

S-a demonstrat că nonstatinele, cum ar fi niacina, secheștrantii acizilor biliari și fibratii, reduc evenimentele ASCVD în studiile efectuate în populații foarte selectate cu risc ridicat în era prestatinei.⁵ Cu toate acestea, până de curând au existat puține dovezi că nonstatinele au redus și mai mult evenimentele ASCVD atunci când sunt adăugate la terapia de fond cu statine.

Ghidul de colesterol ACC/AHA din 2013 a recomandat luarea în considerare a adăugării unei nonstatine la pacienții selecționați cu risc ridicat care ar putea beneficia de o scădere suplimentară a LDL-C, cum ar fi cei cu LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare, cei cu ASCVD clinic, cei cu diabet zaharat cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, care nu au putut tolera o reducere sau o scădere mai mică de 5% în LDL-C.⁵ Au fost preferate nonstatinele dovedite ca reduc evenimentele ASCVD. Ezetimiba ar fi nonstatina preferată pe baza datelor din studiile privind rezultatele cardiovasculare, deși acest lucru se va schimba probabil pe măsură ce studiile privind rezultatele cardiovasculare în curs sunt finalizate. Ghidul ESC/EAS din 2016 recomandă luarea în considerare a terapiei cu nonstatine adăugate pentru a atinge ținte LDL-C sau non-HDL-C bazate pe risc (a se vedea Tabelul 28.4).¹⁵

Ezetimibe

Ezetimibul scade LDL-C cu 15% până la 25% atunci când este adăugat la terapia cu statine de bază.^{105, 106} Studiul IMPROVE-IT a oferit pentru prima dată dovezi clare că adăugarea unei nonstatine, ezetimib, a redus și mai mult evenimentele ASCVD la pacienții tratați cu statine.⁴¹ Acest studiu oferă sprijin pentru adăugarea de ezetimib pentru scăderea în continuare a LDL-C pentru a reduce riscul de ASCVD la pacienții cu risc foarte ridicat, cum ar fi cei cu sindroame coronariene acute și o caracteristică suplimentară de risc ridicat, cum ar fi diabetul. Pentru prevenirea primară cu risc scăzut, este puțin probabil ca adăugarea de ezetimibe să aibă potențialul de reducere semnificativă a riscului de ASCVD, cu excepția cazului în care nivelurile de LDL-C sunt foarte ridicate, ca la pacienții cu hipercolesterolemie familială sau la pacienții cu risc crescut de intoleranță la statine.¹⁰⁷

O abordare care a fost sugerată pentru setarea de prevenție primară cu risc scăzut este rezervarea nonstatinelor pentru pacienții cu cea mai mare probabilitate de a beneficia.^{108, 110-111} Acestea ar putea include cei cu hipercolesterolemie familială sau de altă natură genetică al căror LDL-C rămâne peste 100 mg/dL la terapia cu statine cu toleranță maximă.⁵¹ Pacienții cu un risc de ASCVD la 10 ani de 15% până la 20% sau mai mare (cu sau fără diabet) pot beneficia de pe urma adăugării unei nonstatine pentru a scădea și mai mult LDL-C dacă LDL-C rămâne la 130 mg/dL sau mai mare la terapia cu statine cu toleranță maximă. Marja de beneficiu este probabil mai restrânsă dacă nivelul LDL-C este sub 130 mg/dL.

Inhibitori PCSK9

Mai multe studii asupra rezultatelor cardiovasculare sunt în desfășurare pentru anticorpii monoclonali de tip 9 (PCSK9) de tip proprotein convertază subtilizin-like/kexin.¹¹²⁻¹¹⁴ Aceste

medicamente scad LDL-C cu 45% până la 70% și lipoproteina(a) cu aproximativ 25%, cu efecte minime ale trigliceridelor și HDL-C. ^{115, 116} Preliminar

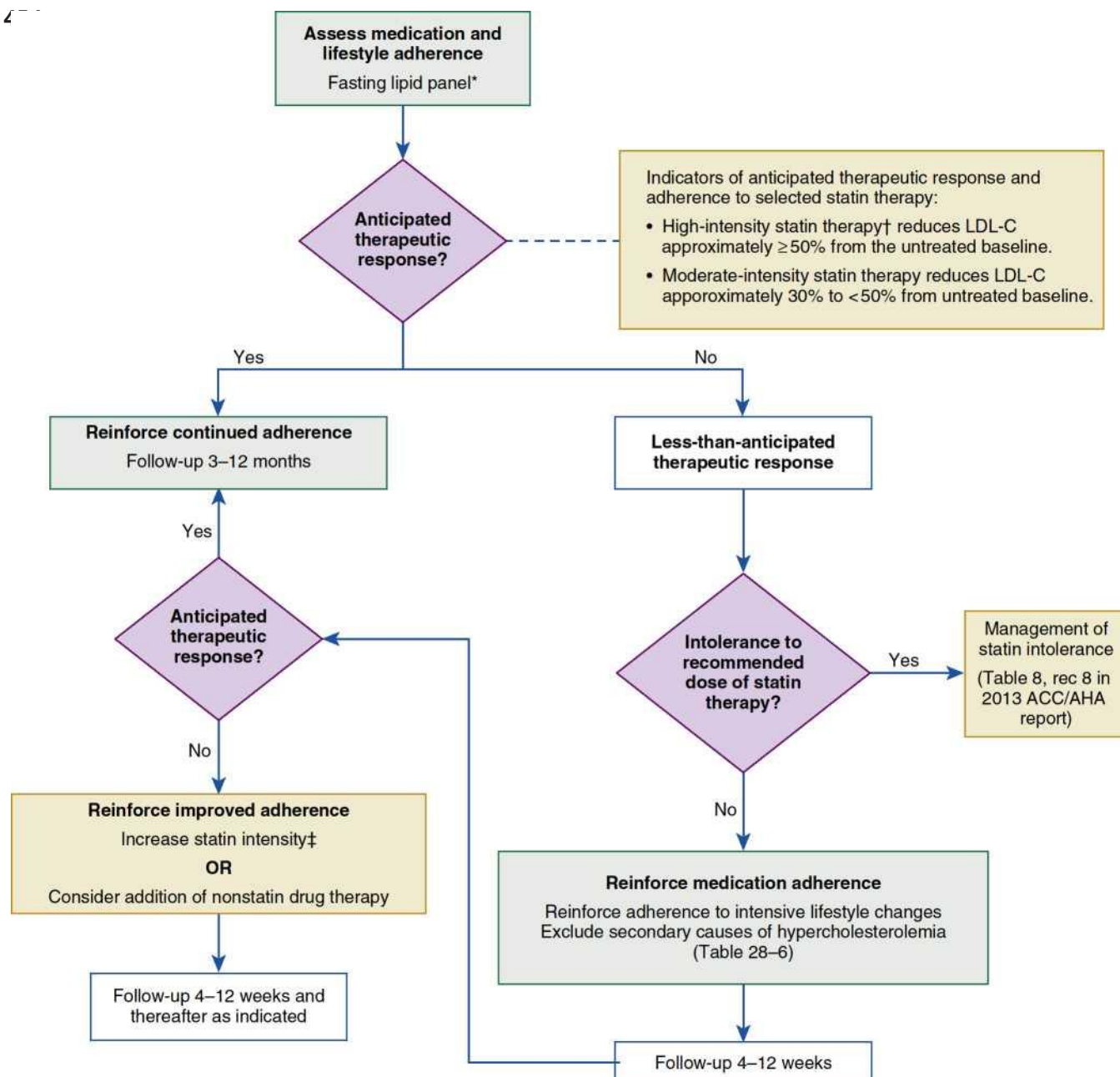


FIG. 28.10 Monitoring therapeutic response and adherence. Colors correspond to the Classes of Recommendation (I = green, IIa = yellow, IIb = orange). *Fasting lipid panel preferred. In a nonfasting individual, a nonfasting non-HDL-C level > 220 mg/dL may indicate genetic hypercholesterolemia that requires further evaluation or a secondary etiology. If nonfasting triglycerides are > 500 mg/dL, a fasting lipid panel is required. †In those already on a statin, in whom baseline LDL-C is unknown, an LDL-C < 100 mg/dL was observed in most individuals receiving high-intensity statin therapy in RCTs. ‡See Section 6.3.1 of 2013 ACC/AHA cholesterol guideline report. (Reprinted with permission of the authors-Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25, Part B):2889-2934).

datele din studiile de eficacitate/siguranță cu durata de 11-18 luni sugerează că mAb-urile PCSK9 pot reduce în continuare evenimentele ASCVD și mortalitatea la pacienții care primesc terapie de fond cu statine.^{115, 116} Cu toate acestea, amploarea reducerii riscului și siguranța pe termen lung a acestora nu a fost încă determinată.

În 2015, anticorpii monoclonali PCSK9 alirocumab și evolocumab au primit aprobarea Food and Drug Administration (FDA) pentru pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și pentru pacienții cu ASCVD clinic, care primesc terapie cu statine maxim tolerată și necesită o scădere suplimentară a LDL-C.^{117, 118} Evolocumab a fost, de asemenea, aprobat pentru utilizare la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Aceste medicamente scumpe nu sunt considerate rentabile la prețurile cu ridicata actuale, care au acces limitat pentru pacient.¹¹⁹

Alte nonstatine modificatoare de lipide

Alte medicamente care scad LDL-C includ niacina și sechestratorii acizilor biliari. S-a demonstrat că atât niacina, cât și sechestranții acizilor biliari utilizați ca monoterapie reduc evenimentele ASCVD la pacienții de sex masculin hipercolesterolemici, cu și, respectiv, fără boală coronariană.^{120, 121} Niacina trebuie evitată în prevenția primară. Niacina nu a demonstrat o eficacitate suplimentară de reducere a evenimentelor ASCVD atunci când este adăugată la terapia de bază cu statine la pacienții cu ASCVD și are un număr de reacții adverse grave care limitează utilizarea acesteia.^{68b, 122} Niacina

nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet și crește riscul de diabet chiar și la persoanele normoglicemice.

Niciun studiu privind rezultatele cardiovasculare nu a evaluat secheștrantii acizilor biliari adăugați la terapia cu statine. Secheștrantii acizilor biliari nu trebuie utilizați atunci când trigliceridele sunt de 300 mg/dL sau mai mari și au numeroase interacțiuni medicamentoase.⁵

Fibrații nu scad constant LDL-C și, de fapt, îl pot crește la pacienții cu hipertrigliceridemie.¹²³ Acestea ar trebui rezervate pacienților cu risc crescut de ASCVD cu antecedente de trigliceride mai mari de 1000 mg/dl sau pancreatită indusă de hipertrigliceridemie, care nu pot atinge niveluri de trigliceride mai mici de 500 mg/dl cu stilul de viață și terapia maximă cu statine.^{67, 124} S-a demonstrat că monoterapia cu fenofibrat reduce evenimentele ASCVD la pacienții de prevenție primară cu diabet zaharat, dar nu atunci când este adăugat la terapia de bază cu statine.^{125, 126} Analiza de subgrup din studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) sugerează că fenofibratul ar putea fi redus evenimentele ASCVD la pacienții cu HDL-C scăzut și trigliceride mari, dar a arătat, de asemenea, că a crescut evenimentele ASCVD la femei.¹²⁶ S-a demonstrat că monoterapia cu gemfibrozil reduce evenimentele ASCVD la bărbații hipercolesterolemici de prevenție primară și la bărbații cu boală coronariană și LDL-C scăzut, HDL-C și trigliceride ridicate.^{127, 128} Cu toate acestea, gemfibrozilul crește în mod dramatic riscul de miopatie gravă atunci când este utilizat cu statine, iar utilizarea concomitentă trebuie evitată.¹²⁹ Fenofibratul are un risc mai mic de miopatie atunci când este utilizat cu statine de intensitate scăzută până la moderată.¹²⁶ Siguranța fenofibratului nu a fost evaluată cu statine de mare intensitate.

Hipertrigliceridemie

Hipertrigliceridemia ușoară până la moderată (150-499 mg/dL; 1,7 5,6 mmol/L) este frecventă. Hipertrigliceridemia rezultă din interacțiunea dintre expresia genelor hipertrigliceridemice și stimulii de mediu din dietă, excesul de adipozitate, inactivitatea fizică și alți factori. Măia severă de hipertrigliceride de 1000 mg/dL sau mai mare (≥ 10 mmol/L) rezultă de obicei dintr-o tulburare monogenetică autosomal recesivă cuplată cu stimuli de mediu.¹³⁰

Nivelurile trigliceridelor peste 150 mg/dL sunt asociate cu risc crescut de ASCVD în analizele univariate.⁶⁷ Dar, în majoritatea studiilor, hipertrigliceridemia nu pare să fie asociată în mod independent cu un risc crescut de ASCVD, odată ajustată pentru alți factori de risc, inclusiv niveluri scăzute de HDL-C.

Terapia medicamentoasă pentru scăderea trigliceridelor per se nu s-a dovedit a reduce riscul de ASCVD.¹³² Pacienții cu hipertrigliceridemie cu niveluri de trigliceride sub 500 mg/dL sunt bărbați cu o intensitate adecvată a terapiei cu statine pentru a-și reduce riscul de ASCVD.⁵ Terapia cu statine de mare intensitate poate reduce trigliceridele cu până la 30%. Pacienții cu trigliceride de 500 mg/dL sau mai mari (5,6 mmol/L) sunt adesea tratați pentru a-și reduce riscul de pancreatită, deși pancreatita este mai probabilă odată ce trigliceridele sunt peste 1000 mg/dL (≥ 10 mmol/L).^{15, 131} Nu au fost efectuate studii privind rezultatele cardiovasculare sau studii de prevenire a pancreatitei la această populație.

Indiferent de etiologia genetică, abordarea tratamentului este aceeași. Obiceiurile legate de stilul de viață și cauzele secundare sunt contributorii majori și ar trebui să fie punctul principal al tratamentului. Deși lipsesc studiile cu rezultate randomizate, terapia de scădere a trigliceridelor este adesea considerată rezonabilă de experți dacă trigliceridele rămân peste 500 mg/dL

(5,6 mmol/L) în ciuda eforturilor maxime ale stilului de viață și a controlului cauzelor secundare, cum ar fi diabetul sau consumul excesiv de alcool sau carbohidrați rafinați (vezi [tabelul 6](#)).⁶⁷ Toți pacienții cu trigliceride peste 500 mg/dL (5,6 mmol/L) trebuie să fie îndrumați către un terapeut nutrițional pentru consiliere pentru o dietă cu conținut scăzut de grăsimi ($< 15\%$ grăsimi totale), cu conținut scăzut de carbohidrați rafinați și sfătuiți să slăbească și să se angajeze în activitate fizică aerobă regulată.

Fibrații sunt considerați terapie de primă linie pentru reducerea trigliceridelor pentru a preveni pancreatita.^{15, 67, 131} Fenofibratul și gemfibrozilul scad trigliceridele cu 20% până la 50%, cu efecte variabile asupra altor lipide, în funcție de tulburarea lipidelor.¹¹¹ Gemfibrozilul nu trebuie utilizat împreună cu terapia cu statine din cauza problemelor de miotoxicitate. Acizii grași omega-3 marini, acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), reduc trigliceridele într-un mod dependent de doză. O doză de 3,5 g până la 4 g de EPA + DHA va reduce trigliceridele cu aproximativ 25%.¹³³ Acizii grași omega-3 par să nu aibă interacțiuni cu statinele și, prin urmare, sunt mai siguri de utilizat cu terapia cu statine de intensitate mai mare.

TENSIUNEA ARTERIALĂ

Prezentare generală

Hipertensiunea arterială este un factor de risc principal pentru povara bolilor cronice și decesul prematur în întreaga lume.¹³⁴ Hipertensiunea arterială afectează 30% până la 45% dintre adulți.^{4, 134} După vârsta de 65 de ani, peste 65% dintre bărbați și femei vor avea hipertensiune arterială. Nivelurile tensiunii arteriale sistolice și diastolice sunt asociate cu un risc crescut de evenimente ASCVD, precum și cu insuficiență cardiacă, insuficiență renală cronică, fibrilație atrială și boli oculare. În Statele Unite, în ciuda nivelurilor ridicate de conștientizare a pacientului cu privire la diagnosticul de hipertensiune arterială, doar aproximativ 75% sunt tratați, iar dintre cei tratați, 50% sau mai puțin sunt controlați la niveluri ale tensiunii arteriale sub 140/90 mm Hg.⁴

S-a demonstrat că o gamă largă de medicamente cu mecanisme diferite de scădere a tensiunii arteriale reduc riscul de accident vascular cerebral, boli coronariene și insuficiență cardiacă în prevenția primară și secundară și la persoanele cu și fără diabet sau boală renală cronică ([Fig. 28.1 I](#)).^{6, 15, 135-137} Pentru pacienții cu prevenție primară, diureticele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei/blocantele receptorilor angiotensinei și blocanții canalelor de calciu par a fi mai eficiente în general decât agenții **p-** sau **a -blocante**.¹³⁸ Beneficiile tratamentului sunt determinate în principal de amploarea reducerii tensiunii arteriale, nu de tipul de medicament.¹⁵

Măsurarea tensiunii arteriale

Măsurarea tensiunii arteriale la birou poate fi efectuată manual sau cu un tensiometru automat. Protocolul adecvat este de a folosi media a două măsurători ale tensiunii arteriale efectuate în timp ce pacientul este așezat, lăsând 5 minute sau mai mult între intrarea în cabinet și măsurarea tensiunii arteriale.¹³⁹ Trebuie folosită o manșetă de braț de dimensiuni adecvate, cu brațul pacientului la nivelul atriului drept. Monitorizarea ambulatorie și la domiciliu a tensiunii arteriale poate fi utilizată pentru a confirma un diagnostic de hipertensiune arterială sau pentru a exclude hipertensiunea „cu haină albă”, după screening-ul inițial.

Screening

United States Preventive Services Task Force (USPTF)
recomandă screening-ul pentru hipertensiune arterială la adulți

Pacienți cu și fără ASCVD

	Coronary heart disease events				Strokes			
	No. of trials	No. of events	Relative risk (95% CI)	Relative risk (95% CI)	No. of trials	No. of events	Relative risk (95% CI)	Relative risk (95% CI)
Blood pressure difference								
No history of vascular disease	26	3429		0.79 (0.72-0.86)	25	2843	BT-T	0.54 (0.45-0.65)
History of coronary heart disease	37	5815		0.76 (0.68-0.86)	12	984	Δ ★ —	0.65 (0.53-0.80)
History of stroke	13	567		0.79 (0.62-1.00)	13	1593	—	0.66 (0.56-0.79)
All trials	71	9811	◆	0.78 (0.73-0.83)	45	5420	i i	0.59 (0.52-0.67)
Cohort studies	61	10,450	‡	0.75 (0.73 -0.77)	61	2939	◆	0.64 (0.62-0.66)
	1	1	1	1	r	1	1	1
	0.5	0.7	1	1.4	0.5	0.7	1	1.4
	Treatment		Placebo		Treatment		Placebo	
	better		better		better		better	

FIG. 28.11 Association of each 10-mm Hg reduction in systolic blood pressure and reduction in events from meta-analyses of antihypertensive drug trials. (From Law M, Morris J, Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.)

în vârstă de 18 ani sau mai mult.¹³⁹ Adulții cu vârsta de 40 de ani sau mai mult și persoanele cu risc crescut de hipertensiune arterială (inclusiv cei cu tensiune arterială sistolică > 130 mm Hg sau tensiune arterială diastolică > 85 mm Hg) trebuie să fie testați anual. Alții ar trebui să fie reevaluați la fiecare 3 până la 5 ani. Măsurătorile multiple de-a lungul timpului sunt mai bune decât o singură măsurare. Măsurătorile tensiunii arteriale în afara cadrului clinic pot fi necesare pentru confirmarea diagnosticului, inclusiv monitorizarea ambulatorie și la domiciliu a tensiunii arteriale.

Ghidul ESC/EAS din 2016 recomandă tensiunea arterială la birou pentru screening-ul și diagnosticarea hipertensiunii arteriale, cu cel puțin două măsurători ale tensiunii arteriale per vizită și cel puțin două vizite.¹⁵ Sunt necesare măsuri repetate pe parcursul mai multor luni pentru a identifica tensiunea arterială „obișnuită” a pacientului și pentru a determina tratamentul. A se vedea [caseta 28.3](#) pentru indicații clinice pentru măsurătorile tensiunii arteriale în afara cabinetului.

Diagnosticul hipertensiunii arteriale

Ghidurile ESC/EAS și anterioare ale Comisiei Naționale Mixte (JNC) 7 folosesc aceleași definiții și clasificări ale nivelurilor tensiunii arteriale, hipertensiunea arterială fiind definită ca o tensiune arterială sistolică de 140 mm Hg sau mai mare și/sau o tensiune arterială diastolică de 90 mm Hg sau mai mare ([Tabelul 28.7](#)). Ghidul ESC/EAS din 2016 identifică diferite praguri ale tensiunii arteriale pentru diagnosticarea hipertensiunii arteriale pe baza măsurătorilor în afara cabinetului ([Tabelul 28.8](#)).

Dovezile din studiile randomizate susțin acum un prag de tratament sub 140 mm Hg la pacienții cu risc moderat de prevenție primară. Datele recente din studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 susțin tratamentul tensiunii arteriale sistolice între 140 și 160 mm Hg la persoanele cu risc moderat.¹⁴⁰ HOPE-3 a înrolat o populație internațională de bărbați în vârstă de 55 de ani sau peste și femei cu vârsta de 65 de ani sau peste, cu cel puțin un factor de risc suplimentar (raport crescut talie-șold, HDL-C scăzut, fumat, disglucemie fără diabet, antecedente familiale premature de boală coronariană sau disfuncție renală ușoară). Cu toate acestea, tratamentul antihipertensiv nu a avut niciun beneficiu și a provocat un exces de evenimente adverse la cei cu tensiune arterială sistolică sub 140 mm Hg la momentul inițial.

Tratamentul hipertensiunii arteriale

Recomandările ghidurilor de prevenire ESC/EAS din 2016 pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sunt enumerate în [Tabelul 28.9](#). Deși un obiectiv al tensiunii arteriale sub 140/90

TABLE 28.7 Definitions and Classification of ESC/EAS Prevention and JNC 7 Hypertension Guidelines

CATEGORY	SYSTOLIC BP (mm Hg)		DIASTOLIC BP (mm Hg)
Optimal	< 120	and	< 80
Normal	120-129	and/or	80-84
High-normal	130-139	and/or	85-89
Grade 1 hypertension	140-159	and/or	90-99
Grade 2 hypertension	160-179	and/or	100-109
Grade 3 hypertension	> 180	and/or	> 110
Isolated systolic hypertension	> 140	and	< 90

Modified from Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381; Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-2571.

mm Hg poate

TABELUL 28.8 Ghid de prevenire a ESC/EAS 2016
(Pragurile tensiunii arteriale pentru definirea
hipertensiunii cu diferite tipuri de măsurare a tensiunii
arteriale)

	TAS (mm Hg)	DBP (mm Hg)
Cabinet sau clinică	140	90
24 de ore	125-130	80
Zi	130-135	85
Noapte	120	70
Acasă	130-135	85

DBP, tensiune arterială diastolică; SBP, tensiune arterială sistolică.

Din Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Eur Heart J. 2016;37(29):2315- 2381. pii: ehw106.

să fie luate în considerare pentru toți pacienții sub 60 de ani dacă măsurile de stil de viață nu reușesc să reducă tensiunea arterială, cele mai puternice recomandări sunt pentru inițierea terapiei medicamentoase la cei cu vârsta de 60 de ani sau peste sau cu hipertensiune arterială severă ($> 180/95$ sau > 110 mm Hg). La pacienții cu vârsta de 60 de ani sau peste, cu tensiune arterială sistolică de 160 mm Hg sau mai mare, se recomandă reducerea tensiunii arteriale sistolice între 140 și 150 mm Hg, cu excepția cazului în care pacientul este fragil sau există îngrijorări cu privire la siguranță.

TABLE 28.9 2016 ESC/EAS Prevention Guideline (Recommendations for the Management of Hypertension)

PREVENTION	RECOMMENDATIONS	CLASS ^a	LEVEL ^{b,c,d}
	Lifestyle measures (weight control, increased physical activity, alcohol moderation, sodium restriction, and increased consumption of fruits, vegetables, and low-fat dairy products) are recommended in all patients with hypertension and in individuals with high normal BP	I	A
	All major BP-lowering drug classes (i.e., diuretics, ACE-I, calcium antagonists, ARBs, and β -blockers) do not differ significantly in their BP-lowering efficacy and thus are recommended as BP-lowering treatment	I	A
	In asymptomatic subjects with hypertension but free of CVD, CKD, and DM, total CV risk stratification using the SCORE model is recommended	I	B
	Drug treatment is recommended in patients with grade 3 hypertension irrespective of CV risk, as well as in patients with grade 1 or 2 hypertension who are at very high CV risk	I	B
	Drug treatment should be considered in patients with grade 1 or 2 hypertension who are at high CV risk	IIa	B
	In patients at low to moderate total CV risk and with grade 1 or 2 hypertension, lifestyle measures are recommended	I	B
	In patients at low to moderate total CV risk and with grade 1 or 2 hypertension, if lifestyle measures fail to reduce BP, drug treatment may be considered	IIb	B
	SBP < 140 mm Hg and DBP < 90 mm Hg are recommended in all treated hypertensive patients < 60 years old	I	B
	In patients > 60 years old with SBP > 160 mm Hg, it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mm Hg	I	B
	In fit patients < 80 years old, a target SBP < 140 mm Hg may be considered if treatment is well tolerated. In some of these patients a target SBP < 120 mm Hg may be considered if at (very) high risk and tolerate multiple BP-lowering drugs	IIb	B
	In individuals < 80 years and with initial SBP > 160 mm Hg, it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mm Hg, provided they are in good physical and mental condition	I	B
	In frail elderly patients, a careful treatment intensity (e.g., number of BP-lowering drugs) and BP targets should be considered, and clinical effects of treatment should be carefully monitored	IIa	B
		IIb	C
	Initiation if BP-lowering therapy with a two-drug combination may be considered in patients with markedly elevated baseline BP or at high CV risk. Combination of two drugs at fixed doses in a single pill may be considered because of improved adherence		
	β -blockers and thiazide diuretics are not recommended in hypertensive patients with multiple metabolic risk factors/ due to the increased risk of DM.	III	B

^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cOverweight, obesity, dyslipidemia, impaired glucose tolerance.

ACE-I, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARBs, angiotensin receptor blockers; BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.

From Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381. pH: ehw106.

Ghidurile actualizate pentru hipertensiune arterială erau în curs de dezvoltare la momentul în care a fost pregătit acest capitol. Panelul de ghiduri pentru hipertensiune JNC 8 a fost convocat în același timp cu ghidul de colesterol actualizat menționat anterior.⁶ Panelul JNC 8 a efectuat o revizuire sistematică la fel de riguroasă a studiilor randomizate privind rezultatele cardiovasculare. Pe baza studiilor disponibile la acea vreme, ei nu au găsit suficiente dovezi pentru a trata pe toată lumea la niveluri ale tensiunii arteriale sub 140/90 mm Hg, așa cum se recomandă în ghidul anterioară JNC 7, deși a fost făcută o recomandare de experți pentru tratarea tensiunii arteriale sub 140/90 mm Hg.¹⁴¹

Interpretarea SPRINT

După ce recomandările JNC 8 au fost finalizate, au devenit disponibile date importante din Studiul de intervenție a tensiunii arteriale sistolice (SPRINT).²² SPRINT pacienți americani de prevenire primară și secundară randomizați cu risc cardiovascular crescut (vârsta > 50 de ani fără diabet și cel puțin unul dintre următoarele: boală cardiovasculară clinică sau subclinică, alta decât accidentul vascular cerebral, boală renală cronică cu rata de filtrare glomerulară [RFG] 20-60 mL/min per 1,73 m² de suprafață corporală, 10-ochi de risc cardiovascular > Scor sau vârsta de 75 de ani sau mai mult) și cu o tensiune arterială sistolică de 130-180 mm Hg la o TA sistolică sub 120 mm Hg țintă de tratament, în comparație cu cei randomizați la o TA sistolică sub 140 mm Hg. SPRINT s-a încheiat devreme din cauza unui beneficiu de mortalitate apărut la cei după 3,26 ani de

tratament (raportul de risc 0,73, interval de încredere [IC] 95% 0,60-0,90, $p = 0,003$). Tensiunea arterială medie în brațul cu mai puțin de 140 mm Hg a fost de 136 mm Hg, iar în brațul cu mai puțin de 120 mm Hg a fost de 121 mm Hg. Aceasta înseamnă că aproximativ jumătate dintre participanții randomizați în grupul obiectiv cu mai puțin de 120 mm Hg au avut tensiune arterială sistolică mai mare de 120 mm Hg în timpul procesului. Numărul mediu de medicamente antihipertensive a fost de două medicamente în grupul cu mai puțin de 140 mm Hg și trei medicamente în grupul cu mai puțin de 120 mm Hg. Un exces de evenimente adverse grave a fost observat în grupul de tratament cu mai puțin de 120 mm Hg: hipotensiune arterială, syncope, anomalii electrolitice și insuficiență sau leziune renală acută. Căderile accidentate au fost similare în ambele grupuri.

O interpretare simplă a SPRINT²² și procesul HOPE-3,¹⁴⁰ descris anterior, poate suporta:

1. Inițierea terapiei medicamentoase atunci când nivelul tensiunii arteriale este > 140/sau > 90 mm Hg la pacienții > 50 de ani cu unul sau mai mulți factori de risc.
2. Se ia în considerare adăugarea unui alt medicament antihipertensiv dacă tensiunea arterială sistolică este mai aproape de 140 mm Hg decât de 120 mm Hg la cei care tolerează terapia actuală cu medicamente antihipertensive. Acest lucru se datorează faptului că mai puțin de jumătate dintre participanții din brațul de tratament intensiv au atins o TA sistolică mai mică de 120 mm Hg, iar evenimentele adverse au fost mai mari în grupul cu peste 120 mm Hg.

Vârsta peste 75 de ani

Orientările europene pentru hipertensiune abordează tratamentul hipertensiunii după vârsta de 75 de ani într-un mod atent, bazat pe dovezi

TABLE 28.10 ESH/ASC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension in the Elderly

RECOMMENDATIONS	CLASS ^a	LEVEL ^b AAAAAH
In elderly hypertensives with SBP > 160 mm Hg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mm Hg	I	A
In fit elderly patients < 80 years old antihypertensive treatment may be considered at SBP values > 140 mm Hg with a target SBP < 140 mm Hg if treatment is well tolerated	IIb	C
In individuals older than 80 years with an initial SBP > 160 mm Hg it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mm Hg, provided they are in good physical and mental condition	I	B
In frail elderly patients, it is recommended to leave decisions on antihypertensive therapy to the treating physician, and based on monitoring of the clinical effects of treatment	I	C
Continuation of well-tolerated antihypertensive treatment should be considered when a treated individual becomes an octogenarian	IIa	C
All hypertensive agents are recommended and can be used in the elderly, although diuretics and calcium antagonists may be preferred in isolated systolic hypertension	I	A

^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. SBP, Systolic blood pressure.
From Mancia G, et al. Eur Heart J. 2013;31:1281-1357.

set de recomandări care încorporează luarea în considerare a diferențelor în traiectorii de îmbătrânire după vârsta de 75 de ani (Tabelul 28.10).¹⁴² Ca și în ghidul JNC 8, dovezi puternice susțin tratarea tensiunii arteriale sistolice de 160 mm Hg sau mai mare până la între 140 și 150 mm Hg la pacienții vârstnici, cu prevederea suplimentară că pacientul trebuie să fie într-o stare fizică și psihică bună. SPRINT sugerează că tratarea unei tensiuni arteriale sistolice sub 140 mm Hg poate fi rezonabilă la acești pacienți.²⁶ Cu toate acestea, tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții vârstnici fragili trebuie să fie individualizat, cu monitorizare atentă pentru efectele adverse, inclusiv hipertensiunea ortostatică.¹⁴²

Stil de viață

Măsurile de stil de viață sunt recomandate tuturor persoanelor cu hipertensiune arterială (tensiune arterială sistolică > 140 mm Hg sau tensiune arterială diastolică > 90 mm Hg) sau tensiune arterială normală ridicată (tensiune arterială sistolică 130-139 mm Hg sau tensiune arterială diastolică 85-89 mm Hg).^{8, 15} Recomandările privind dieta și activitatea fizică sunt enumerate în Tabelul 28.4. Acest model poate fi realizat prin planuri precum modelul alimentar DASH, Dieta Asociației Americane a Inimii sau Modelul Alimentar al Departamentului de Agricultură al SUA (USDA). Împreună cu controlul greutății și activitatea fizică regulată, aceste modificări ale stilului de viață pot fi suficiente pentru a controla creșterile modeste ale tensiunii arteriale.¹⁵ Se recomandă reducerea aportului de sodiu la 2400 mg/zi sau o reducere cu 1000 mg/zi și poate fi luată în considerare o reducere suplimentară a sodiului la 1500 mg/zi.⁸

Alegerea terapiei medicamentoase antihipertensive

Orientările JNC 8, USPTF și ESC/EAS recomandă tratamentul inițial cu un diuretic tiazidic, blocant al canalelor de calciu, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al receptorilor de angiotensină pentru pacienții non-afro-americani.^{87, 15, 139} Pentru pacienții afro-americani, tratamentul inițial este o tiazidă sau un blocant al canalelor de calciu. Pentru pacienții cu boală cronică de rinichi, fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, fie un blocant al receptorilor de angiotensină (dar nu ambele) ar trebui să fie un tratament inițial sau suplimentar.

Terapia antihipertensivă poate fi continuată până la vârsta înaintată atâta timp cât este bine tolerată.^{6, 139, 142} Diureticele și

antagoniștii de calciu pot fi preferați în hipertensiunea arterială sistemică izolată, deși toți agenții pot fi utilizați la vârstnici.

Monitorizare

În general, terapia antihipertensivă trebuie menținută pe termen nelimitat. JNC 8 a recomandat o vizită de urmărire la clinică în decurs de 1 lună, cu intensificarea terapiei dacă este necesar.⁶ În SPRINT, medicamentele au fost titrate în funcție de obiectivul randomizat lunar pe baza unei medii a trei măsurători automate ale tensiunii arteriale luate la vizita la cabinet după ce pacientul a stat liniștit timp de 5 minute. Pe această bază, ghidul canadian pentru hipertensiune din 2016 recomandă utilizarea de -măsurători automate a tensiunii arteriale la birou pentru a ghida intensificarea terapiei medicamentoase.¹⁴³ Odată ce nivelul dorit al tensiunii arteriale este atins, un interval de vizită la fiecare 3 până la 6 luni este rezonabil.¹⁵ Cu instrucțiuni adecvate pentru pacient și calibrarea dispozitivului, monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale poate îmbunătăți controlul tensiunii arteriale.¹⁵

ASPIRINĂ

ASCVD rămâne principala cauză de deces în Statele Unite, iar cancerul colorectal este al treilea cel mai frecvent cancer.^{4, 144} Efectele aspirinei pentru reducerea riscului de infarct miocardic și accident vascular cerebral sunt considerate în primul rând din cauza efectelor antiplachetare ale aspirinei, la fel ca și riscul crescut de sângerare.¹⁴⁵

Dovezile din studiile clinice pentru aspirina în prevenția primară sunt mult mai slabe și mai inconsecvente decât datele care susțin statinele pentru prevenirea primară. Într-o meta-analiză efectuată pentru a susține recomandările USPTF privind aspirina din 2016, aspirina a redus modest riscul relativ de infarct miocardic nonfatal cu 22% și mortalitatea de orice cauză cu 6%.¹⁴⁶ Doar aspirina în doze de 100 mg/zi sau mai puțin a redus riscul de accident vascular cerebral nefatal (-14%); cu toate acestea, mortalitatea de orice cauză nu a fost redusă la aceste doze. În plus, un studiu din 2014 pe o populație japoneză nu a găsit niciun beneficiu de la aspirina și doar un exces de sângerare.¹⁴⁷ Aspirina nu a avut efect asupra incidenței cancerului colorectal în primii 10 ani de tratament, dar a redus cancerul colorectal cu 40% după 10 ani de tratament continuu.¹⁴⁸ În toate studiile de prevenție primară, aspirina crește riscul de sângerare gastrointestinală majoră cu 58% și de accident vascular cerebral hemoragic cu 27%.¹⁴⁹ Excesul de risc estimat

462

pentru un eveniment major de sângerare a fost de 0,02% pe an pentru o probă din comunitate care a luat aspirină.

Prevenția ESC/EAS nu recomandă aspirina pentru prevenirea primară din cauza riscului crescut de sângerare majoră. ¹⁵

Pe baza revizuirii sistematice a dovezilor privind beneficiile cardiovasculare și daunele hemoragice descrise anterior, USPTF a considerat aspirina un beneficiu moderat pentru reducerea riscului de infarct miocardic nefatal și accident vascular cerebral la adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 de ani, cu un risc de ASCVD de 10% sau mai mare la 10 ani.¹⁸ De asemenea, s-a descoperit că aspirina reduce incidența cancerului colorectal după 10 ani de utilizare. Contrabalansarea beneficiilor potențiale ale aspirinei sunt riscul de sângerare gastrointestinală și accident vascular cerebral oragigic. Aceste riscuri sunt mici înainte de vârsta de 60 de ani și mici până la moderate la cei cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani. Nu au existat dovezi suficiente pentru a susține aspirina pentru prevenirea primară la cei sub 50 de ani sau cei cu vârsta de 70 de ani sau mai mult. Analiza USPTF riscuri-beneficii a folosit Ecuațiile de cohortă în comun ale ghidului de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013, descrise anterior.^{88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109}

Dintre adulții americani fără boli cardiovasculare, 47% iau aspirină pentru prevenirea primară.¹⁵⁰ Clinicienii pot lua în considerare consilierea pacienților de prevenție primară care sunt deja pe aspirină cu privire la potențialele beneficii și daune ale utilizării continue a aspirinei.

Vârsta 50 până la 59 de ani

USPTF a făcut o recomandare moderată pentru aspirina în doză mică pentru prevenirea primară a ASCVD și a cancerului colorectal la adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani, care au un risc de ASCVD de 10% sau mai mare la 10 ani, cu condiția să aibă o speranță de viață de cel puțin 10 ani și să fie dispuși să ia doze mici de aspirină timp de cel puțin 10 ani pe zi.

Vârsta 60 până la 69 de ani

USPTF recomandă luarea în considerare a aspirinei cu doze mici în mod individual la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani cu un risc de ASCVD de 10% sau mai mare la 10 ani, care au o speranță de viață de cel puțin 10 ani, au un risc scăzut de

sângerare și sunt dispuși să ia doze mici de aspirină zilnic timp de cel puțin 10 ani. Preferințele pacienților cu privire la potențialul de a beneficia față de potențialul de vătămare joacă un rol important datorită marjei înguste de beneficiu față de prejudiciul cauzat de sângerare.

Vârsta sub 50 de ani sau 70 de ani sau mai mult

Aspirina nu este recomandată pentru prevenirea primară la - persoanele sub 50 de ani sau peste 70 de ani din cauza dovezilor insuficiente pentru a evalua echilibrul dintre beneficii și daune. Studiul ASPIRina în curs de reducere a evenimentelor la vârstnici (ASPRE) evaluează potențialele beneficii și daune ale aspirinei acoperite enteric (100 mg) pentru prevenirea primară la persoanele cu vârsta peste 65 de ani.¹⁵¹

Dozare de aspirină

Doza optimă de aspirină nu este cunoscută.¹⁸ Studiile de prevenire primară au demonstrat beneficii cu doze de 75 și 100 mg/zi și 100 și 325 mg o dată la două zile. Doza de 75 mg pare a fi la fel de eficientă ca și dozele mai mari, dar poate avea un risc mai mic de sângerare. O abordare pragmatică este de a utiliza 81 mg/zi în Statele Unite și 75 mg în țările din afara Statelor Unite, deoarece acestea sunt cele mai disponibile preparate cu doze mici.

Factori de risc de sângerare

USPTF a identificat numeroși factori de risc pentru sângerarea gastrointestinală cu doze mici de aspirină: doza de aspirină, antecedente de ulcere gastro-intestinale sau dureri gastro-intestinale superioare, tulburări de sângerare, insuficiență renală, boală hepatică severă și trombocitopenie.¹⁸ O meta-analiză a studiilor care au inclus pacienți cu boală cronică de rinichi nu a găsit nicio reducere a riscului cardiovascular, ci un exces de rău în cazul tratamentului cu aspirină.¹⁵² Factorii de risc pentru hemoragia intracraniană includ anticoagularea concomitentă sau terapia cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) hipertensiunea arterială necontrolată, sexul masculin și vârsta

Obiceiurile de viață sănătoase sunt fundamentul prevenirii cardiovasculare. Un corp extins de dovezi susține statinele și terapia cu medicamente antihipertensive pentru prevenirea primară a ASCVD la adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani. Persoanele mai tinere cu creșteri severe ale factorilor de risc beneficiază, de asemenea, de controlul factorilor de risc. Odată cu înaintarea în vârstă, preferințele și comorbiditățile pacientului pot influența terapia preventivă.

Referințe

- 89 Libby P: Concepte actuale ale patogenezii sindroamelor coronariene acute, *Circulation* 104(3):365-372, 2001.
- 90 Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al.: Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries, *N Engl J Med* 371(9):818-827, 2014.
- 91 Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, Larson MG și colab.: Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study, *Circulation* 119:3078-3084, 2009.
- 92 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2015: un raport de la American Heart Association, *Circulation* 131(4):e29-e322, 2015.
- 93 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, și colab.: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63(25, Part B): 284-2098.
- 94 Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, și colab.: 2013 ACC/AHA guideline on the evaluation of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63(25, Part B):2935-29159..
- 95 Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al.: 2013 AHA/ACC ghid privind managementul stilului de viață pentru a reduce riscul cardiovascular: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63(25, Part B):2960-2984, 2014.
- 96 Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.: 2013 AHA/ACC/TOS ghid pentru managementul supraponderalului și obezității la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society, *J Am Coll Cardiol* 63(25, Part B): 298, 298.
- 97 Asociația Americană de Diabet: Standarde de îngrijire—2016, *Diab Care* 39(Suppl 1):S1-S116, 2016.
- 98 Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire: Modificarea lipidelor: evaluarea riscului cardiovascular și modificarea lipidelor din sânge pentru prevenirea primară și secundară a bolilor cardiovasculare (Linii directoare clinice 181), 2014. Disponibil de la: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG181>.
- 99 Grupul de experți privind orientările integrate pentru sănătatea cardiovasculară și reducerea riscului la copii și adolescenți: raport rezumat, *Pediatrics* 128 (Suplimentul 5): S213-S56, 2011.
- 100 Siu AL, S: Grupul operativ pentru servicii preventive. Screening pentru hipertensiune arterială la adulți: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement, *Ann Intern Med* 163(10):778-786, 2015.
- 101 Spring B, Moller AC, Colangelo LA, și colab.: Schimbarea stilului de viață sănătos și ateroscleroza subclinică la adulții tineri: studiu de dezvoltare a riscului arterei coronare la adulții tineri (CARDIA), *Circulation* 130(1):10-17, 2014.
- 102 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.: 2016 Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică, *Eur Heart J* 37(29):2315-2381, 2016. pii: ehw106.
- 103 Rabar S, Harker M, O'Flynn N și colab.: Modificarea lipidelor și evaluarea riscului cardiovascular pentru prevenirea primară și secundară a bolilor cardiovasculare: rezumatul ghidului NICE actualizat, 2014.
- 104 Board J: Joint British Societies's consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3), *Heart* 100(Suppl 2):ii1-ii67, 2014.
- 105 US Preventive Services Task Force: Proiect de declarație de recomandare: aspirina pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a cancerului, septembrie 2015.
- 106 Howard BV, Van Horn L, Hsia J, și colab.: Modelul dietetic cu conținut scăzut de grăsimi și riscul de boli cardiovasculare: Inițiativa pentru sănătatea femeilor, studiul randomizat controlat de modificare a dietei, *JAMA* 295:655-666, 2006.
- 107 Grupul de cercetare Look AHEAD. Efectele cardiovasculare ale intervenției intensive în stilul de viață în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 369:145-154, 2013.
- 108 Șters în dovezi.
- 109 Investigatorii SPRINT: Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale, *N Engl J Med* 373(22):2103-2116, 2015.

înaintată.

CONCLUZII

23. Mons U, Muezzinler A, Gellert C și colab.: Impactul fumatului și renunțării la fumat asupra evenimentelor cardiovasculare și a mortalității în rândul adulților în vârstă: meta-analiză a datelor despre participanții individuali din studiile prospective de cohortă ale consorțiului CHANCES. *BMJ* 350, 2015.
24. Comitetul consultativ al Ghidurilor privind activitatea fizică: *Raportul Comitetului consultativ al Ghidurilor privind activitatea fizică*, 2008, Washington, DC, 2008, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA.
25. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC și colab.: Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 166:605-609, 2006.
26. Șters în dovezi.
27. Lin JS, O'Connor E, Whitlock EP și colab.: Consiliere comportamentală pentru a promova activitatea fizică și o dietă sănătoasă pentru a preveni bolile cardiovasculare la adulți: o revizuire sistematică pentru US Preventive Services Task Force, *Ann Intern Med* 153(11):736-750, 2010.
28. Departamentul de Agricultură al SUA, Serviciu USDoHaH: Ghiduri dietetice pentru americani, 2010. Disponibil de la: <http://health.gov/dietaryguidelines/dga2010/dietaryguidelines2010.pdf>.
29. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M și colab.: Comportamente sedentare și rezultate de sănătate ulterioare la adulți: o revizuire sistematică a studiilor longitudinale, 1996-2011, *Am J Prev Med* 41(2):207-215, 2011.
30. Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, et al.: Identificarea obezității și a riscului cardiovascular în populații diverse din punct de vedere etnic și rasial: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 132(5):457-472, 2015.
31. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL și colab.: Chirurgie bariatrică versus tratament non-chirurgical pentru obezitate: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 347, 2013.
32. Puzzi-Ferri N, Roshek TB, Iii, et al.: Urmărire pe termen lung după chirurgia bariatrică: o revizuire sistematică, *JAMA* 312(9):934-942, 2014.
33. Colaborare cu studii prospective: colesterolul din sânge și mortalitatea vasculară în funcție de vârstă, sex și tensiune arterială: o meta-analiză a datelor individuale din 61 de studii prospective cu 55.000 de decese vasculare, *Lancet* 370:1829-1839, 2007.
34. Ference BA, Yoo W, Alesh I, și colab.: Efectul expunerii pe termen lung la colesterolul din lipoproteine cu densitate scăzută care începe devreme în viață asupra riscului de boală coronariană: o analiză aleatorie mendeliană, *J Am Coll Cardiol* 60:2631-2639, 2012.
35. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD și colab.: Agenda pentru olemia hipercolesterică familială: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 132(22):2167-2192, 2015.
36. Khera AV, Won HH, Peloso GM și colab.: Randalment diagnosticului și utilitatea clinică a secvențierii genelor de hipercolesterolemie familială la pacienții cu hipercolesterolemie severă, *J Am Coll Cardiol* 67(22):2578-2589, 2016.
37. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, și colab.: Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolii coronariene, *N Engl J Med* 354:1264-1272, 2006.
38. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, și colab.: Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarct: a Mendelian randomisation study, *Lancet* 380(9841):572-580, 2012.
39. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB și colab.: Hiperlipidemia la vârsta adultă timpurie crește riscul pe termen lung de boală coronariană, *Circulation* 131(5):451-458, 2015.
40. Colaborarea cu participanții la tratarea colesterolului: Eficacitatea și siguranța unei scăderi mai intense a colesterolului LDL: o meta-analiză a datelor de la 170.000 de participanți în 26 de studii randomizate, *Lancet* 376:1670-1681, 2010.
41. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colab.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după -sindromul coronar acute, *N Engl J Med* 312(25):2381-2391, 2015.
42. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al.: Efectele pleiotrope ale statinelor: beneficii dincolo de reducerea colesterolului? O analiză de meta-regresie, *J Am Coll Cardiol* 46:1855-1862, 2005.
43. Robinson JG: Modele pentru descrierea relațiilor dintre diferitele medicamente cu statine, scăderea colesterolului din lipoproteine cu densitate scăzută, efecte pleiotrope și risc cardiovascular, *Am J Cardiol* 101:1009-1015, 2008.
44. Colaboratori din studiile de tratament al colesterolului: Efectele scăderii colesterolului LDL cu terapia cu statine la persoanele cu risc scăzut de boală vasculară: meta-analiză a datelor individuale din 27 de studii randomizate, *Lancet* 380:581-590, 2012.
45. Taylor F, Huffman M, Macedo A și colab.: Statins for the primary prevention of cardiovascular ease, *Cochrane Database Syst Rev* CD004816, 2013.
46. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E și colab.: Eficacitatea și siguranța alirocumabului, un anticorp monoclonal la PCSK9, la pacienții cu intoleranță la statine: proiectarea și justificarea ODYSSEY ALTERNATIVE, un studiu randomizat de fază 3, *J Clin Lipidol* 8(6): 554-561, 2.
47. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE și colab.: Eficacitatea și tolerabilitatea evolocumabului vs ezetimib la pacienții cu intoleranță la statine legate de mușchi: studiul clinic randomizat GAUSS-3, *JAMA* 315(15):1580-1590, 2016.
48. Grupul național de educație pentru colesterol: al treilea raport al grupului de experți al Programului național de educație pentru colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți (panoul de tratament pentru adulți III) Raport final, *circulație* 106:3143-3421, 2002.
49. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD și colab.: Agenda pentru olemia hipercolesterică familială: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 132(22):2167-2192, 2015.
50. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al.: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detecting and treatment, *Eur Heart J* 36(36):2425-2437, 2015.
51. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP și colab.: Hipercolesterolemia familială: screening, diagnostic și management al pacienților pediatrici și adulți: ghid clinic de la National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia, *J Clin Lipidol* 5(3, Suppl 1):S1-S8, 2011.
52. Șters în dovezi.
53. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Statistici de boli de inimă și accident vascular cerebral—Actualizare 2016: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 133(4):e38-e360, 2016.
54. Karmali KN, Goff Jr DC, Ning H și colab.: O examinare sistematică a instrumentului de evaluare a riscului de cohortă 2013 ACC/AHA pentru boala cardiovasculară aterosclerotică, *J Am Coll Cardiol* 64:959-968, 2014.
55. Șters în dovezi.
56. Paixao ARM, Ayers CR, Berry JD și colab.: Prevenirea cardiovasculară aterosclerotică: o comparație între al treilea panel de tratament pentru adulți și noul 2013 Treatment of Blood Cholesterol Guidelines, *Circulation Qual Cardiovasc Outcomes* 7:778-779, 2014.
57. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, și colab.: Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample, *N Engl J Med* 370:1422-1431, 2014.
58. Johnson KM, Dowe DA: Accuracy of statin assigning using 2013 AHA/ACC Cholesterol Guideline versus 2001 NCEP ATP III Guideline: correlation with atherosclerotic plate imaging, *J Am Coll Cardiol* 64:910-919, 2014.
59. Pursnani A, Massaro JM, D'Agostino RB, și colab.: Eligibilitatea statinelor bazate pe ghiduri, calcificarea arterei coronare și evenimentele cardiovasculare, *JAMA* 314(2):134-141, 2015.
60. Mortensen M, Nordestgaard BG, Afzal S, et al.: ACC/AHA guidelines superior to ESC/EAS guidelines for primary prevention with statins in nondiabetic Europeans: the Copenhagen General Population Study, *Eur Heart J*, 2016, în presă.
61. Puri R, Nissen SE, Shao M și colab.: Impactul nivelurilor de bază ale lipoproteinei și proteinei C-reactive asupra regresiei ateromului coronarian după terapia cu statine de mare intensitate, *Am J Cardiol* 114:1465-1472, 2014.
62. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S și colab.: Niveluri foarte scăzute de lipoproteine aterogene și riscul de evenimente cardiovasculare: o meta-analiză a studiilor cu statine, *J Am Coll Cardiol* 64:485-494, 2014.
63. Perk J, De B, Gohlke H, et al.: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în -practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și experți invitați). Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară (EACPR), *Eur Heart J* 33(13):1635-1701, 2012.
64. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD și colab.: Scădere intensă a lipidelor cu atorvastatină la pacienții cu boală coronariană stabilă, *N Engl J Med* 352:1425-1435, 2005.
65. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP și colab.: Doză mare de atorvastatină vs simvas tatin cu doză uzuală pentru prevenirea secundară după infarctul miocardic: studiul IDEAL: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 294:2437-2445, 2005.
66. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, și colab.: Scăderea lipidelor intensă versus moderată cu statine după sindrom coronarian acut, *N Engl J Med* 350:1495-1504, 2004.
67. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C și colab.: Trigliceride și boli cardiovasculare: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation*, 2011.
68. Colaboratori ai studiilor privind tratamentul colesterolului: Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18.686 de persoane cu diabet în 14 studii randomizate cu statine: o meta-analiză, *Lancet* 371:117-125, 2008.
- 68a. Colaboratori ai cercetătorilor de tratament al colesterolului (CTT). Eficacitatea și siguranța tratamentului pentru scăderea colesterolului: meta-analiză prospectivă a datelor de la 90 056 de participanți în 14 studii randomizate cu statine, *Lancet* 366:p. 1267-1278, 2005.
- 68b. Investigatorii AIM-HIGH. Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensă cu statine, *N Engl J Med* 365:p. 2255-2267, 2011.
69. Taskinen MR, Boren J: Noi perspective asupra fiziopatologiei dislipidemiei în diabetul de tip 2, *Atherosclerosis* 239(2):483-495, 2015.
70. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, și colab.: Definirea și stabilirea obiectivelor naționale pentru promovarea sănătății cardiovasculare și reducerea bolilor: obiectivul de impact strategic al Asociației Americane a Inimii până în 2020 și mai departe, *Circulation* 121:586-613, 2010.
71. Salfati E, Nandkeolary S, Fortmann SP și colab.: Locuri de susceptibilitate pentru CAD clinică și ateroscleroza coronariană subclinică pe tot parcursul vieții, *Circ Cardiovasc Genet* 8(6):803-811, 2015.
72. Ridker P, Danielson E, Fonseca F și colab.: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteină C reactivă crescută, *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008.
73. Downs J, Clearfield M, Weis S, et al.: Prevenirea primară a evenimentelor coronariene acute cu lovastatin la bărbați și femei cu niveluri medii de colesterol. Rezultatele AFCAPS/TexCAPS, *JAMA* 279:1615-1622, 1998.
74. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H și colab.: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial, *Lancet* 368:1155-1163, 2006.
75. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BrG și colab.: Rosuvastatin pentru prevenirea primară la persoanele în vârstă cu proteină C reactivă crescută și niveluri scăzute până la medii ale colesterolului de lipoproteine cu densitate scăzută: analiza exploratorie a unui studiu randomizat, *Ann Intern Med* 152(8):488-4906, .
76. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, și colab.: Pravastatin la persoanele în vârstă cu risc de boală vasculară (PROSPER): un studiu controlat randomizat, *Lancet* 360:1623-1630, 2002.
77. Șters în dovezi.
78. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, și colab.: Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure, *N Engl J Med* 357:2248-2261, 2007.
79. Investigatorii GISSI-HF: Efectul rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Lancet* 372:1231-1239, 2008.
80. Wanner C, Krane V, Marz W, și colab.: Atorvastatin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 supuși hemodializei, *N Engl J Med* 353:238-248, 2005.
81. Fellstrom B, Jardine A, Schmieder M și colab.: Rosuvastatin și evenimente cardiovasculare la pacienții supuși hemodializei, *N Engl J Med* 360:1395-1407, 2009.
82. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG și colab.: Beneficiile cardiovasculare și riscurile diabetului zaharat ale terapiei cu statine în prevenția primară: o analiză din studiul JUPITER, *Lancet* 380:565-571, 2012.
83. Sattar N, Preiss D, Murray H, și colab.: Statine și riscul de diabet incident: o meta-analiza colaborativă a studiilor randomizate cu statine, *Lancet* 375:735-742, 2010.
84. Robinson J: Statinele și riscul de diabet: cât de real este și care sunt mecanismele? *Curr Opin Lipidol* 26:228-235, 2015.
85. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, et al.: 2013 Ghid ACC/AHA privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți, *Circulation* 129 (Suppl 2): S1-S45, 2014.
86. Ridker PM, Cook NR: Statine: noi linii directoare americane pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, *Lancet* 382:1762-1765, 2013.
87. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ și colab.: O analiză a calibrării și a discriminării între scorurile multiple de risc cardiovascular într-o cohortă multiethnică modernă, *Ann Intern Med* 162(4):266-275, 2015.
88. Kavousi M, Leening MG, Nanchen D și colab.: Comparație între aplicarea liniilor directoare ACC/AHA, ghidurile pentru Adult Treatment Panel III și ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru prevenirea bolilor cardiovasculare într-o cohortă europeană, *JAMA* 311(14):1416-1423, 2014.
89. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al.: Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporaneous, multiethnic population, *J Am Coll Cardiol* 67(18):2118-2130, 2016.
90. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M și colab.: Validarea ecuațiilor de risc de cohortă combinate cu boala cardiovasculară aterosclerotică, *JAMA* 311(14):1406-1415, 2014.
91. Soran H, Schofield JD, Durrington PN: Colesterolul, nu doar riscul cardiovascular, este important pentru a decide cine ar trebui să primească tratament cu statine, *Eur Heart J* 36(43):2975-2983, 2015.
92. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K și colab.: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status, *Eur Heart J* 31(23):2844-2853, 2010.
93. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Niveluri extreme de lipoproteine (a) și predicție îmbunătățită a riscului cardiovascular, *J Am Coll Cardiol* 61(11):1146-1156, 2013.
94. Willett P, Kiechl S, Kronenberg F și colab.: Discriminarea și reclassificarea netă a riscului cardiovascular cu lipoproteina (a): rezultate prospective pe 15 ani în studiul Bruneck, *J Am Coll Cardiol* 64:851-860, 2014.
95. Guan W, Cao J, Steffen BT și colab.: Rasa este o variabilă cheie în atribuirea valorilor limită ale lipoproteinei (a) pentru evaluarea riscului de boală coronariană: studiul multiethnic al aterosclerozei, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35(4):996-1001, 2015.
96. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ și colab.: Implicații ale testării calciului arterelor coronare în rândul candidaților statine conform Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), *J Am Coll Cardiol* 66(15):1657-1668, .
97. Patel J, Al Rifai M, Blaha MJ și colab.: Calciul arterelor coronare îmbunătățește evaluarea riscului la adulții cu antecedente familiale de boală coronariană prematură: rezultate din Studiul multiethnic de ateroscleroză, *Circ Cardiovasc Imaging* 8(6):e003186, 2015.
98. Cho H, Klumbund CN, Yabroff KR, și colab.: Speranța de viață ajustată în funcție de comorbiditate: un nou instrument pentru a informa recomandările pentru strategii optime de screening, *Ann Intern Med* 159(10):667-676, 2013.
99. Societatea Americană de Geriatrie: Îngrijire centrată pe pacient pentru adulții în vârstă cu afecțiuni cronice multiple : o abordare în trepte de la Societatea Americană de Geriatrie *J Am Geriatr Soc*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1111/j.532-5415.2012.04187.x>.

100. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M și colab.: Predicția riscului de boală coronariană pe 10 ani folosind calcu din artera coronariană și factori de risc tradiționali: derivație în MESA (Studiu multiethnic al aterosclerozei) cu validare în Studiul HNR (Heinz Nixdorf Recall) și Studiul DHS (Da Amlas Heart Cardiol) 66(15):1643-1653, 2015.
101. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D și colab.: Mortalitatea și morbiditatea vasculară la adulții în vârstă cu boală arterială periferică asimptomatică versus simptomatică, *Circulation* 120(21):2053-2061, 2009.
102. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM: Managementul hipercolesterolemiei familiale la pacienții adulți: recomandări de la National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia, *J Clin Lipidol* 5(3, Suppl 1):S38-S45, 2011.
103. Colaboratori din studiile de tratament al colesterolului: Eficacitatea și siguranța terapiei de scădere a LDL în rândul bărbaților și femeilor: meta-analiză a datelor individuale de la 174.000 de participanți în 27 de studii randomizate, *Lancet*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-47463>
104. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ și colab.: O revizuire sistematică a utilității terapiei cu statine la pacienții infectați cu HIV, *Am J Cardiol* 115(12):1760-1766, 2015.
105. Robinson J, Davidson M: Terapia combinată cu ezetimib și simvastatină pentru a obține o reducere agresivă a LDL, *Expert Rev Cardiovasc Ther* 4:461-476, 2006.
106. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colab.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după - sindrome coronare acute, *N Engl J Med* 372(25):2387-2397, 2015.
107. Robinson JG, Ray K: Contrapunct: obiectivele de colesterol cu densitate scăzută nu sunt necesare în liniile directoare de tratare a lipidelor, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36(4):586-590, 2016.
108. Robinson JG, Stone NJ: Ghidul ACC/AHA din 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică: o nouă paradigmă susținută de mai multe dovezi , 2015.
109. Șters în dovezi.
110. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al.: 2016 Calea de decizie consensuală a experților ACC privind rolul terapilor non-statine pentru scăderea colesterolului LDL în managementul riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică. Un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force privind documentele de consens de experți clinici, *J Am Coll Cardiol* 68(1):92-125, 2016.
111. Robinson JG: *Clinical Lipid Management* , ed 1, West Islip, NY, 2016, Professional Communications, Inc.
112. Amgen: Cercetări suplimentare privind rezultatele cardiovasculare cu inhibarea PCSK9 la subiecții cu risc crescut (FOURIER), *ClinicalTrials.gov* . Identificator: NCT01764633, 2014. Disponibil de la: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633?term=fourier+amgen&rank=1> .
113. Sanofi/Regeneron: ODYSSEY Outcomes: evaluarea rezultatelor cardiovasculare după un sindrom coronarian acut în timpul tratamentului cu alirocumab SAR236553 (REGN727), *ClinicalTrials.gov* . Identificator: NCT01663402, 2015. Disponibil de la: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402?term=odyssee+rezultatele&rank=1> .
114. Pfizer: Evaluarea bococizumab (PF-04950615; RN316) în reducerea apariției evenimentelor cardiovasculare majore la subiecții cu risc ridicat (SPIRE-2b), *ClinicalTrials.gov* . Identificator: NCT01975389, 2015. Disponibil de la: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389?term=pfizer+SPIRE&rank=3> .
115. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD și colab.: Eficacitatea și siguranța evolocumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 372(16):1500-1509, 2015.
116. Robinson JG, Farnier M, Krempf M și colab.: Eficacitatea și siguranța alirocumabului în reducerea lipidelor și a evenimentelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 372(16):1489-1499, 2015.
117. Sanofi Aventis, Regeneron Pharmaceuticals Inc: Informații de prescriere ale producătorului de Praluent (injecție de alirocumab). Disponibil de la: <http://products.sanofi.us/praluent/praluent.pdf> , 2015.
118. Amgen: informații privind prescrierea injecției cu Repatha (evolocumab). Disponibil de la: http://pi.amg.en.com/united_states/repatha/repatha_pi_hcp_english.pdf , 2015.
119. Tice JA, Kazi DS, Pearson SD: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors for treatment of high cholesterol levels: effectiveness and value, *JAMA Intern Med* 176(1):107-108, 2016.
120. Programul clinicilor de cercetare a lipidelor: Rezultatele studiului clinicilor de cercetare a lipidelor coronariene primare. I. Reducerea incidenței bolii coronariene, *JAMA* 251:351-364, 1984.
121. Proiectul de medicamente coronariene: Clofibratul și niacina în boala coronariană, *JAMA* 231:360-380, 1975.
122. Grupul de colaborare HPS2-THRIVE. Efectele niacinei cu eliberare prelungită cu laropirant la pacienții cu risc ridicat, *N Engl J Med* 371:203-2012, 2014.
123. Abourbih S, Filion KB, Joseph L și colab.: Efectul fibratelor asupra profilurilor lipidice și a rezultatelor cardiovasculare: o revizuire sistematică, *Am J Med* 122(10):962, 2009. e1-e8.
124. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC și colab.: Evaluarea și tratamentul hipertrigliceridemiei: un ghid de practică clinică a Societății Endocrine, *J Clin Endocrinol Metab* 97(9):2969-2989, 2012.
125. Investigatorii studiului FIELD: Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul FIELD): studiu controlat randomizat, *Lancet* 366:1849-1861, 2005.
126. Grupul de studii ACCORD: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362:1563-1574, 2010.
127. Rubins H, Robins S, Collins D și colab.: Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbați cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group, *N Engl J Med* 341:410-418, 1999.
128. Manninen V, Elo MO, Frick MH și colab.: Alterări lipidice și scădere a incidenței bolii coronariene în Helsinki Heart Study, *JAMA* 260:641-651, 1988.
129. Davidson MH, Armani A, McKenney JM și colab.: Considerații de siguranță cu terapia cu fibrati, *Am J Cardiol* 99(6, Suppl 1):S3-S18, 2007.
130. Hegele RA, Ginsberg H, Chapman J și colab.: The polygenic nature of hypertriglyceridemia: implicații pentru definiție, diagnostic și management, *Lancet Diab Endocrinol* 655-666, 2014.
131. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C și colab.: Trigliceride și boli cardiovasculare: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 123(20):2292-2333, 2011.
132. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, și colab.: Asocieria dintre modificarea colesterolului lipoprotein de înaltă densitate și morbiditatea și mortalitatea bolilor cardiovasculare: revizuire sistematică și analiză meta-regresie, *BMJ* 338:b92, 2009.
133. Șters în dovezi.
134. Tzoulaki I, Elliott P, Kontis V, et al.: Expunerea la nivel mondial la factorii de risc cardiovascular și efectele asociate asupra sănătății: cunoștințe actuale și lacune de date, *Circulation* 133(23):2314-2333, 2016.
135. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, et al.: Tensiunea arterială obișnuită, boală arterială periferică și risc vascular: studiu de cohortă pe 4,2 milioane de adulți, *BMJ* 351, 2015.
136. Colaborarea studiilor privind tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale: Scăderea tensiunii arteriale și evenimente cardiovasculare majore la persoanele cu și fără boală renală cronică: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 347, 2013.
137. Law M, Morris J, Wald N: Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolii cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul așteptărilor din studiile epidemiologice prospective, *BMJ* 338: b1665, 2009.
138. Frertheim A, Odgaard-Jensen J, Brors O, și colab.: Eficacitatea comparativă a medicamentelor antihipertensive pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare: revizuire sistematică și meta-analiză a tratamentelor multiple, *BMC Med* 10(1):33, 2012.
139. Siu AL: Screening for high blood pressure in adult: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement, *Ann Intern Med* 163(10):778-786, 2015.
140. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, și colab.: Scăderea tensiunii arteriale la persoanele cu risc intermediar fără boli cardiovasculare, *N Engl J Med* 374(21):2009-2020, 2016.
141. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7, *JAMA* 289:2560-2571, 2003.
142. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 34(28):219-, 2013.-.
143. Padval R, Rabi DM, Schiffrin EL: Recomandări pentru scăderea intensivă a tensiunii arteriale la pacienții cu risc ridicat, punctul de vedere canadian, *Hipertensiune* 68(1):3-5, 2016.
144. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al.: Cancer statistics, 2014 *Cancer J Clin* 64:9-29, 2014.
145. Patrono C: Citițiile clinice cu mai multe fațete ale inhibării trombocitelor de către aspirină în doză mică, *J Am Coll Cardiol* 66(1):74-85, 2015.
146. Gauriguis-Blake J, Evans C, Senger A și colab.: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare: o revizuire sistematică a dovezilor pentru Grupul operativ al serviciilor de prevenire din SUA. Evidence Synthesis No 131, Rockville (MD), 2015, Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății (SUA). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321623/> .
147. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T și colab.: Aspirina cu doze mici pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la pacienții japonezi de 60 de ani și peste cu factori de risc aterosclerotic: un studiu clinic randomizat, *JAMA* 312:2510-2520, 2014.
148. Chubak J, Kamineni A, Buist D și colab.: Utilizarea aspirinei pentru prevenirea cancerului colorectal: o revizuire sistematică a dovezilor actualizate pentru US Preventive Services Task Force , Rockville (MD), 2015. Agency for Healthcare Research and Quality (US): US Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Evidence Review Systematic. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0079342/> .
149. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB și colab.: Riscuri de sângerare cu utilizarea aspirinei pentru prevenirea primară la adulți: o revizuire sistematică pentru Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA, *Ann Intern Med* 164(12):826-835, 2016.
150. Williams CD, Chan AT, Elman MR și colab.: Utilizarea aspirinei în rândul adulților din SUA: rezultatele unui sondaj național, *Am J Prev Med* 48(5):501-508, 2015.
151. Minneapolis Medical Research Foundation: Evenimente de reducere a aspirinei la vârstnici (ASPREE). *ClinicalTrials.gov* . Identificator: NCT01038583. Disponibil de la: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01038583?term=aspre&rank=1> .
152. Major RW, Oozereally I, Dawson S, și colab.: Aspirina și prevenirea primară cardiovasculară în boala renală cronică non-terminală: o meta-analiză. Ateroscleroza. 251:177-182, 2016.



Erin D. Michos, Michael J. Blaha, Seth S. Martin și Roger S. Blumenthal

INTRODUCERE, 459

Distincția între tradițional

Screening și risc individualizat

Evaluare, 459 Prevenirea bazată pe populație: Is

Screening Need?, 461 Screening individualizat Începe cu

Evaluarea globală a riscurilor, 461

Incertitudinea riscului rămâne adesea

după

Evaluarea globală a riscurilor, 465

Factori medicali și sociali suplimentari pentru revizuirea în sus a estimării riscului, 465

Instrumente suplimentare pentru screening-ul sau rafinarea evaluării individualizate a riscurilor, 467

Screening pentru CAD în grupuri

asimptomatice, dar cu risc ridicat, 473

Conectarea screening-ului cu deciziile managementului, 474

GANDURI DE CONCLUZIE PRIVIND SCREEREA INDIVIDULUI

ASIMPTOMAT, 475

REFERINȚE, 476

INTRODUCERE

În ciuda unei scăderi cu 31% a ratei de deces din cauza bolii cardiovasculare aterosclerotice (ASCVD) (adică, boala coronariană [CHD] sau accident vascular cerebral) între 2001 și 2011, ASCVD rămâne cauza a aproximativ unul dintre cele trei decese în Statele Unite. ¹ Mai mult de o treime din decesele atribuite ASCVD apar în rândul persoanelor cu vârsta mai mică de 75 de ani, ceea ce este mai tânăr decât speranța de viață actuală de 79 de ani. ¹ ASCVD există într-un spectru, cu mulți pacienți cu risc înalt de prevenție primară având rate de evenimente ASCVD similare pacienților cu risc scăzut de prevenire secundară (cei care au avut un eveniment anterior ASCVD).

Întrucât peste jumătate dintre evenimentele majore de ASCVD apar la persoane anterior asimptomatice, este esențial să se identifice indivizii „la risc” pentru implementarea timpurie a strategiilor și tratamentelor preventive. Perioada lungă de incubajie a aterosclerelor permite o astfel de intervenție. Într-adevăr, modificarea intensivă a factorilor de risc atât prin îmbunătățirea stilului de viață, cât și prin tratamentele farmacologice ale colesterolului, tensiunii arteriale și controlului glicemic s-a dovedit că regresează și stabilizează modest plăcile aterosclerotice existente și, în cele din urmă, reduce evenimentele ASCVD. ²

Din păcate, obiceiurile de viață nesănătoase și controlul suboptim al factorilor de risc rămân inacceptabil de ridicate în majoritatea populațiilor. Unele dintre cele mai eficiente intervenții pentru reducerea riscului de ASCVD sunt modificările stilului de viață. Trebuie pus accent atât pe prevenirea dezvoltării factorilor de risc ASCVD (prevenirea primordială), cât și pe tratarea factorilor de risc existenți (prevenirea primară).

În 1985, Geoffrey Rose a scris un articol fundamental intitulat „Persoane bolnave și populații bolnave”. Acesta a transmis mesajul cheie că, în ciuda faptului că persoanele cu risc înalt câștigă cel mai mult din măsurile preventive, cel mai mare număr de decese din cauza ASCVD apar în rândul persoanelor aflate la capătul cu risc scăzut sau mediu al distribuției riscului, pur și simplu pentru că mult mai mulți oameni se încadrează în aceste categorii. ³ Acest lucru a devenit cunoscut sub numele de paradoxul clasic *al trandafirilor* și evidențiază faptul că atât strategiile de prevenire „cu risc ridicat”, cât și „bazate pe

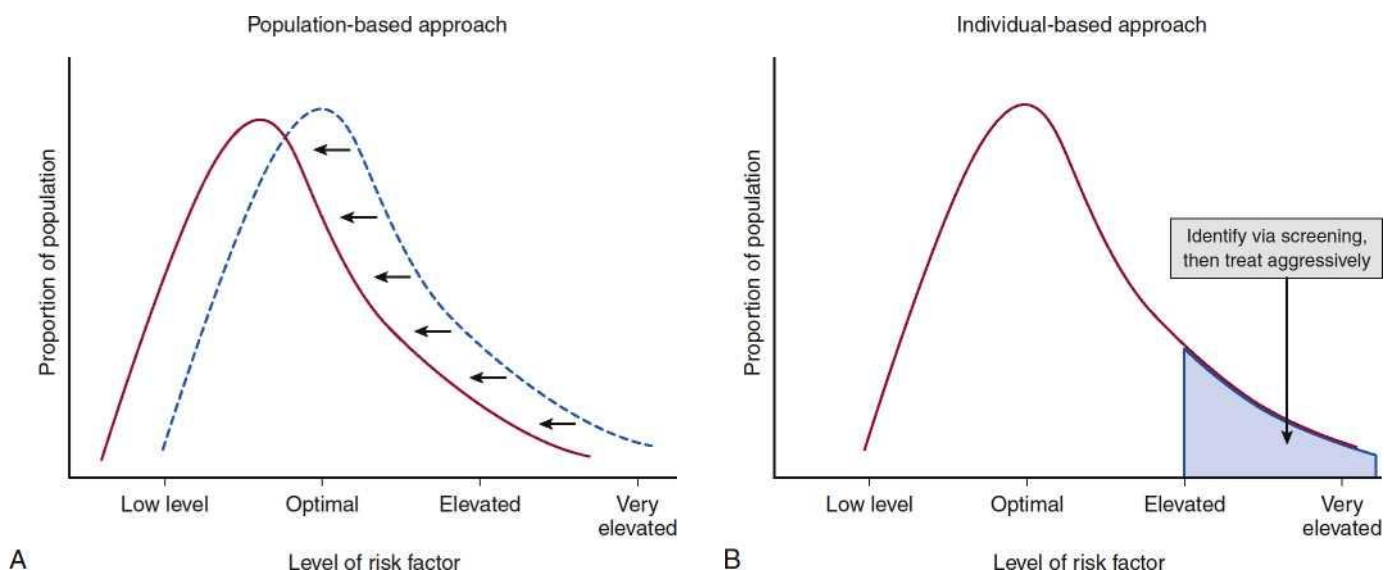
populație” sunt necesare și sunt de fapt complementare. ⁴ Prin urmare, este imperativ să se utilizeze atât abordări bazate pe populație, cât și abordări individualizate pentru prevenirea completă a ASCVD (Fig. 29.1). Scopul evaluării individualizate a riscurilor este de a identifica persoanele într-un stadiu în care intervențiile ar putea modifica în mod eficient cursul bolii și ar putea reduce morbiditatea și/sau mortalitatea ASCVD.

În acest capitol, discutăm diferite teste care pot fi potențial utilizate pentru „screening” individului asimptomatic pentru detectarea ASCVD. Vom distinge între rolurile screening-ului tradițional bazat pe populație și evaluarea individuală a riscului ca strategii pentru reducerea riscului de ASCVD și optimizarea sănătății cardiovasculare. Există și alte teste mai frecvent utilizate în scopuri de diagnostic în evaluarea și managementul pacienților cu CHD sau simptome care sugerează CHD (de exemplu, ecocardiografie, teste farmacologice de stres, angiografie coronariană computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă și angiografie coronariană). Acestea nu sunt discutate aici în detaliu, deoarece ne vom concentra pe evaluarea individului asimptomatic. Tabelul 29.1 prezintă distincția noastră conceptuală între *screening-ul adevărat*, *evaluarea individuală a riscurilor* și testarea diagnostică.

Distincția între screening-ul tradițional și evaluarea individualizată a riscurilor

Screening-ul tradițional este definit ca evaluarea de rutină a unei populații generale cu scopul de a *detecta* boala în rândul persoanelor fără semne sau simptome ale bolii, nu *excluderea* bolii. ⁵ În 1968, Wilson și Jungner au prezentat 10 criterii pentru un program de screening valid pentru Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (Caseta 29.1) ⁵ care sunt valabile și astăzi. Pe scurt, un program de screening ar trebui să vizeze o boală care este o problemă importantă de sănătate, o boală care are o fază latentă lungă în care este posibilă depistarea precoce, în care tratarea într-un stadiu incipient este mai benefic decât tratarea într-o etapă ulterioară și în care beneficiile potențiale ale screening-ului depășesc costurile.

Astfel, screening-ul pentru ASCVD îndeplinește toate aceste criterii ale OMS și are un mare atractiv datorită latenței lungi a bolii, tehnologiilor emergente pentru detectarea precoce și existenței



SMOCHIN. 29.1 (A) Abordare bazată pe populație pentru controlul factorilor de risc. (B) Abordare individuală a controlului factorilor de risc. (De la Blaha MJ, Gluckman T, Blumenthal RS. Capitolul 1 - Cardiologie preventivă: trecut, prezent și viitor. În: Blumenthal RS, Wong N, Foody D, editori. Cardiologie preventivă: un însoțitor pentru boala cardiacă a lui Braunwald. 2011; Capitolul 1.)

TABELUL 29.1 Interpretări ale termenului *de screening* pentru boala cardiovasculară aterosclerotică

GOOL	POPULAȚIA ȚINTĂ	REZULTATELE ECRANEI	PARAMETRI DE EFICACITATE	EXEMPLU DE STRATEGIE POTENȚIAL EFICIENTĂ	GHIDURI
Screening tradițional Depistarea precoce a bolii neprevăzute	Oameni sănătoși Populație generală asimptomatică	Identificați cazurile cu risc ridicat	Sensibilitate Specificitate PPV VPN	Screening bazat pe populație pentru colesterol total și tensiune arterială	USPSTF
Riscul individual evaluare	Individualizarea riscului pentru a informa procesul decizional clinic	Identificați riscul mai mic decât cel așteptat ("derisc") Și Identificați riscuri mai mari decât cele	C-statistică NRI NNT NNH	Scorul global de risc Scorul de calcii al arterei coronare	ACC/AHA ESC/EAS
Testarea diagnostică	Confirmați suspiciunea clinică, puneți diagnosticul	Faceți un diagnostic clinic	Sensibilitate Specificitate Negativ și rate de probabilitate pozitive	Stres ecocardiografie	ACC/AHA

ACC, Colegiul American de Cardiologie; AHA, Asociația Americană a Inimii; EAS, Societatea Europeană de Ateroscleroză; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; NNH, numărul trebuie să facă rău; NNT, numărul necesar de tratat; VPN, valoare predictivă negativă; NRI, indice net de reclasificare; PPV, valoare predictivă pozitivă; USPSTF, US Preventive Services Task Force.

CASETA 29.1 Criteriile Wilson-Jungner pentru un program de screening

1. Afecțiunea pentru care este examinată ar trebui să fie o problemă importantă de sănătate.
2. Istoria naturală a afecțiunii trebuie înțeleasă în mod adecvat.
3. Ar trebui să existe un stadiu latent al bolii în care este posibilă detectarea precoce.
4. Tratamentul într-un stadiu incipient ar trebui să fie mai benefic decât într-o etapă ulterioară.
5. Ar trebui conceput un test adecvat pentru stadiul incipient.
6. Testul ar trebui să fie acceptabil pentru populație.
7. Trebuie stabilite intervalele de repetare a testului.
8. Ar trebui asigurate servicii de sănătate adecvate pentru volumul de muncă clinic suplimentar rezultat din screening.
9. Riscurile, atât fizice, cât și psihologice, ar trebui să fie mai mici decât beneficiile.
10. Costurile ar trebui să fie echilibrate cu beneficiile.

De la Wilson JMG, Jungner G. *Principles and Practice of Screening for Disease*. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 1968.

terapii dovedite care îi încetinesc istoria naturală. Cu toate acestea, diverși experți au subliniat potențiale probleme cu screening-ul ASCVD din cauza rezultatelor fals pozitive ale testelor, a testelor inadecvate în aval și a creării unei „pseudoboli”. ⁶ Pseudoboală înseamnă că unii indivizi cu ateroscleroză subclinică pot să nu fie destinați să aibă un eveniment ASCVD și există riscul unui supratratament cu medicamente.

Unul dintre criteriile OMS este ca costurile să fie echilibrate cu potențialele beneficii. Pentru screening-ul ASCVD, costurile includ nu numai costul direct al testului de screening în sine, ci și costurile din aval de la teste suplimentare, trimeri de specialitate și tratamente; uneori screening-ul poate duce chiar la proceduri mai invazive, cum ar fi angiografia coronariană și revascularizarea, care au propriile riscuri și cheltuieli asociate. ⁷ În plus, ar putea exista un prejudiciu psihologic din cauza anxietății sau a fi etichetată ca „boli” din cauza aterosclerozei subclinice sau a unei disfuncții ușoare ventriculare stângi.

Mai multe organizații au emis orientări privind screening-ul

ASCVD, inclusiv Serviciul Preventiv al Statelor Unite.

29

Force (USPSTF), Colegiul American de Cardiologie (ACC)/Asociația Americană a Inimii (AHA) și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC)/Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS). Interesant este că aceste ghiduri ajung adesea la concluzii diferite, în mare parte datorită interpretărilor diferite ale rolului screening-ului în îngrijirea clinică de rutină. **Tabelul 29.2** prezintă instrumentele potențiale de screening sau de evaluare a riscurilor și recomandările pentru sau împotriva utilizării lor la indivizi asimptomatici de către aceste organisme de orientare majore.

USPSTF a sfătuit în mod constant împotriva screening-ului *de rutină* pentru ASCVD dincolo de măsurarea factorilor de risc tradiționali ASCVD, cum ar fi colesterolul total și tensiunea arterială.⁸ Recomandările de la USPSTF sunt cel mai bine înțelese în contextul definiției noastre a screening-ului tradițional. Deoarece cele mai multe teste actuale pentru diagnosticul CHD sunt limitate de o valoare predictivă pozitivă scăzută pentru evenimentele viitoare CHD (astfel, există îngrijorare pentru testele fals pozitive și supratratamentul), aceste teste eșuează ca teste de screening pe scară largă la nivelul populației, conform criteriilor USPSTF.

Ghidurile ACC/AHA⁹⁻¹⁰ iar orientările ESC¹¹ adoptă o abordare diferită a screening-ului, orientând recomandările lor - către pacientul individual, mai degrabă decât către populația mai mare. Această abordare este denumită în mod obișnuit *evaluarea riscului clinic*. Scopul evaluării individuale a riscurilor este de a informa deciziile de terapie, în special la pacienții cu risc intermediar sau la pacienții la care deciziile de tratament sunt altfel incerte. Spre deosebire de screening-ul tradițional, care se concentrează exclusiv pe detectarea bolii, atunci când se efectuează evaluarea individuală a riscului, identificarea riscului scăzut de ASCVD (și, prin urmare, a persoanelor care nu au nevoie de un tratament agresiv de prevenție farmacologică) este la fel de importantă. Caracterul distinctiv al evaluării individuale a riscurilor este că pacienții se pot deplasa atât în sus, cât și în jos în spectrul de risc după testare (adică reclasificarea riscului). Evaluarea riscului clinic oferă posibilitatea de a exclude stările cu risc ridicat (și potențialul de a reduce intensitatea intervențiilor preventive și de a evita sau de a retrage terapia farmacologică) la un pacient care altfel s-ar fi calificat pentru un tratament agresiv bazat exclusiv pe screeningul ASCVD bazat pe factori de risc.

Prevenirea bazată pe populație: este nevoie de screening?

Mai multe strategii pentru prevenirea ASCVD nu necesită nici un tip de screening. Cele mai importante dintre acestea sunt - strategiile bazate exclusiv pe populație, care urmăresc să modifice riscul pentru toată lumea dintr-o întreagă populație și sunt un instrument principal pentru prevenirea ASCVD primordială. Exemple de strategii de prevenire de succes bazate pe populație includ interdicțiile publice de fumat, interzicerea grăsimilor trans și reducerea sării în alimentele ambalate și preparate.

Unii experți au pledat pentru respingerea screening-ului oficial și adoptarea unei abordări simple „tratează toți” pentru prevenirea ASCVD. De exemplu, unele analize cost-eficacitate au sugerat că tratarea tuturor adulților cu vârsta de 55 de ani și peste cu o statină la preț redus poate fi mai rentabilă decât orice strategie de screening disponibilă în prezent.¹² O strategie conexasă, adaptată populațiilor cu mai puține resurse de asistență medicală este polipilula, în care toți pacienții în vârstă sunt tratați cu o pilulă combinată care include o statină, aspirină, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al receptorilor

de angiotensină și diuretic tiazide.¹³ Interesant este că Ghidurile ACC/AHA privind colesterolul din 2013,¹⁴ care au coborât pragul de recomandare a terapiei cu statine, s-au apropiat de o abordare modificată bazată pe vârstă cu terapia cu statine pentru bărbații cu vârsta peste 60 de ani și femeile cu vârsta peste 65 de ani. Ca regulă generală, atunci când pragurile de tratament sunt scăzute, importanța screening-ului tradițional bazat pe populație scade (deoarece majoritatea oamenilor vor avea deja importanța de evaluare individuală a riscului individual și a tratamentului farmacologic). crește (pentru a determina ce persoane ar putea evita tratamentul farmacologic la acel moment în timp și pentru următorii câțiva ani).

Ca urmare, în majoritatea țărilor industrializate cu bugete mai mari pentru îngrijirea sănătății, există un impuls tot mai mare pentru o personalizare mai mare a terapiei preventive. Un obiectiv fundamental al evaluării riscului individual este de a limita supratratamentul prin potrivirea intensității terapiei preventive cu riscul absolut al pacientului, maximizând astfel beneficiul potențial minimizând în același timp potențialul de vătămare (Fig. 29.2).

Screeningul individualizat începe cu evaluarea globală a riscurilor

Abordarea inițială tipică a screening-ului este determinarea factorilor tradiționali de risc pentru ASCVD și pentru anumite grupuri de vârstă (excluzând, în general, tinerii și vârstnicii), pentru a estima riscul global de 10 ani pentru ASCVD. Au fost dezvoltate modele de predicție a riscurilor multiple (Tabelul 29.3). Cele mai multe modele includ vârsta, sexul, statutul de fumat, tensiunea arterială sistolică (precum și tratamentul antihipertensiv), colesterolul total, colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare și diabetul zaharat. Unii iau în considerare, în plus, antecedentele familiale de ASCVD (scorul de risc Reynolds,^{15,16} QRISK,¹⁷ ATRIBUIRE,¹⁸ PROCAM¹⁹) sau markeri ai inflamației (scorul de risc Reynolds), iar unele dintre modelele europene de scorare a riscului (QRISK, ASSIGN) sunt unice prin includerea măsurilor deprinderii sociale.

Orientările ESC/EAS recomandă utilizarea sistemului SCORE²⁰, care estimează riscul de ASCVD mortal pe 10 ani, cu estimări separate ale riscului pentru regiunile cu risc ridicat și scăzut din Europa.²¹ În ghidurile ESC/EAS, recomandările pentru tratamentul medicamentos al dislipidemiei (comparativ doar cu stilul de viață) se bazează atât pe riscul estimat de 10 ani de apariție a ASCVD letal folosind SCORE (cu < 1% fiind risc scăzut, 1-4% risc moderat, 5-10% risc ridicat și > 10% risc foarte ridicat de colesterol) cât și un nivel de colesterol LDL-C-LD.²¹ În general, indivizii care prezintă un risc mortal de ASCVD mai mare sunt recomandați pentru tratament medicamentos la niveluri mult mai scăzute de LDL-C.

În Statele Unite, ghidul ACC/AHA din 2013 privind evaluarea riscului cardiovascular¹⁰ susține screeningul factorilor de risc la fiecare 4 până la 6 ani pentru cei cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani și aplicarea ecuațiilor de cohortă cumulate la adulții asimptomatici cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani pentru a estima riscul pe 10 ani pentru un prim eveniment ASCVD „greu” (infarct miocardic [IM] sau accident vascular cerebral). Estimatorul de risc ACC/AHA nu a fost conceput pentru a fi utilizat la cei aflați deja sub tratament cu statine. Spre deosebire de scorurile anterioare ale riscului cardiovascular, acum există modele separate în funcție de rasă (de exemplu, albi și negri non-hispanici) și de sex pentru o predicție mai rafinată a riscului. Aceste orientări sunt legate de orientările ACC/AHA privind colesterolul,¹⁴ care afirmă că persoanele cu risc mai mare (risc estimat la 10 ani de ASCVD > 7,5%) sunt recomandate

pentru tratamentul cu statine, după o discuție medic-pacient. ²² Mai mult, acele persoane cu un risc de 5% până la 7,4% în următorul deceniu pot fi de asemenea luate în considerare pentru terapia cu statine de intensitate moderată după o discuție clinician-pacient. În plus, orientările ACC/AHA susțin estimarea unui risc de ASCVD pe 30 de ani sau pe viață pe baza factorilor de risc tradiționali pentru adulții cu vârstă cuprinsă între 20 și 59 de ani care nu sunt expuși unui risc ridicat pe termen scurt (adică, 10 ani).

TABELUL 29.2 Instrumente de screening sau de evaluare a riscurilor pentru bolile cardiovasculare potențiale aterosclerotice (ASCVD) și utilizarea lor recomandată de orientările USPSTF, ACC/AHA și ESC/EAS

	USPSTF	ACC/AHA	ACC/AHA	ESC/EAS
Notare a recomandări	<p><i>Clasa A:</i> Recomand. Siguranță ridicată a beneficiului semnificativ.</p> <p><i>Clasa B:</i> Recomand. Certitudine mare a beneficiului moderat sau certitudine moderată a beneficiului moderat până la semnificativ.</p> <p><i>Gradul C:</i> poate fi luat în considerare la pacienți selectați. Pentru majoritatea, este posibil doar un beneficiu mic.</p> <p><i>Gradul D:</i> Nu este recomandat. Certitudine moderată până la mare că nu există niciun beneficiu sau daunele depășesc beneficiile.</p> <p><i>Gradul I:</i> Nicio recomandare. Dovezi insuficiente pentru a echilibra beneficiile și daunele.</p>	<p><i>Clasa I:</i> Recomand. Beneficii mult mai mari decât riscuri.</p> <p><i>Clasa IIa:</i> Rezonabilă. Beneficiul, în general, mai mare decât riscul.</p> <p><i>Clasa IIb:</i> Poate fi luată în considerare. Utilitatea mai puțin stabilită.</p> <p><i>Clasa III:</i> Niciun beneficiu sau prejudiciu. Nerecomandat.</p>	<p><i>Clasa I:</i> Recomand. Beneficii mult mai mari decât riscuri.</p> <p><i>Clasa IIa:</i> Rezonabilă. Beneficiul, în general, mai mare decât riscul.</p> <p><i>Clasa IIb:</i> Poate fi luată în considerare. Utilitatea mai puțin stabilită.</p> <p><i>Clasa III:</i> Niciun beneficiu sau prejudiciu. Nerecomandat.</p>	<p><i>Clasa I:</i> Recomand. Beneficii mult mai mari decât riscuri.</p> <p><i>Clasa IIa:</i> Rezonabilă. Beneficiul, în general, mai mare decât riscul.</p> <p><i>Clasa IIb:</i> Poate fi luată în considerare. Utilitatea mai puțin stabilită.</p> <p><i>Clasa III:</i> Niciun beneficiu sau prejudiciu. Nerecomandat.</p>
	USPSTF	Risc ACC/AHA 2010 Evaluarea ⁹	Evaluarea riscurilor ACC/AHA 2013 ¹⁰	ESC/EAS
Evaluarea globală a riscurilor	<p>2009 ⁸</p> <p>Clinicienii ar trebui să utilizeze modelul de risc Framingham pentru a evalua riscul CHD și pentru a ghida terapia bazată pe risc până la obținerea unor dovezi suplimentare.</p>	<p>2010</p> <p>Scorurile globale de risc (cum ar fi FRS) ar trebui efectuate la toți adulții asimptomatici fără CHD cunoscută (<i>clasa I</i>).</p>	<p>2013</p> <p>Aplicați ecuații de cohortă combinate specifice rasei/sexului pentru a prezice riscul pe 10 ani de evenimente ASCVD în rândul albi-negri non-hispanici, cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani (<i>clasa I</i>) și luați în considerare utilizarea pentru alte populații rase/etnice (<i>clasa IIb</i>).</p> <p>Măsurați factorii de risc ASCVD la fiecare 4 până la 6 ani la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani și estimați riscul ASCVD la 10 ani la fiecare 4 până la 6 ani la adulții cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani fără ASCVD cunoscută (<i>IIa</i>).</p> <p>Evaluați riscul pe 30 de ani sau pe viață la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 59 de ani fără ASCVD cunoscută (<i>IIa</i>).</p>	<p>2011 ²¹</p> <p>Screeningul lipidic este recomandat celor cu ASCVD, diabet, hipertensiune arterială, fumat, obezitate, antecedente familiale de ASCVD, antecedente familiale de dislipidemii, boli inflamatorii cronice și boală cronică de rinichi (<i>clasa I</i>) și la bărbați peste 40 de ani și femei peste 50 de ani (<i>clasa IIb</i>).</p> <p>2012 ²¹</p> <p>Estimarea globală a riscului folosind factorii de risc multipli, cum ar fi estimatorul SCORE, este recomandată pentru adulții asimptomatici fără dovezi de ASCVD (<i>clasa I, nivel de evidență [LOE] C</i>).</p>
Electrocardiogramă (ECG) în repaus	<p>2012 ⁸³</p> <p>Se recomandă împotriva utilizării unui ECG de repaus pentru screeningul adulților asimptomatici cu risc scăzut de evenimente coronariene (<i>gradul D</i>).</p> <p>Dovezi insuficiente pentru utilizarea unui ECG de repaus pentru screeningul adulților asimptomatici cu risc mediu până la înalt pentru evenimente coronariene (<i>gradul D</i>).</p>	<p>2010</p> <p>Poate fi rezonabil la adulții asimptomatici cu hipertensiune arterială și diabet (<i>IIa</i>) sau printre cei fără hipertensiune/diabet (<i>IIb</i>).</p>	<p>2013</p> <p>Neadresat.</p>	
Banda de alergare ECG de stres	<p>2012 ⁸³</p> <p>Se recomandă împotriva utilizării unui ECG de efort pentru screeningul adulților asimptomatici cu risc scăzut de evenimente coronariene (<i>gradul D</i>).</p> <p>Dovezi insuficiente pentru utilizarea unui ECG de efort pentru screeningul adulților asimptomatici cu risc mediu până la înalt pentru evenimente coronariene (<i>gradul I</i>).</p>	<p>2010</p> <p>Poate fi rezonabil pentru evaluarea riscului adulților asimptomatici cu risc intermediar, mai ales dacă factorii non-ECG sunt considerați ca capacitate de efort (<i>IIb</i>).</p>	<p>2013</p> <p>Nicio recomandare pro sau contra măsurării aptitudinii cardiorespiratorii.</p>	<p>2012 ¹¹</p> <p>ECG de efort poate fi luat în considerare pentru evaluarea riscului ASCVD la - adulții asimptomatici cu risc moderat (inclusiv adulții sedentari care iau în considerare începerea unui program de exerciții viguroși), în special atunci când se acordă atenție markerilor non-ECG, de exemplu, fitness cardiorespirator (<i>clasa IIb, LOE B</i>).</p>

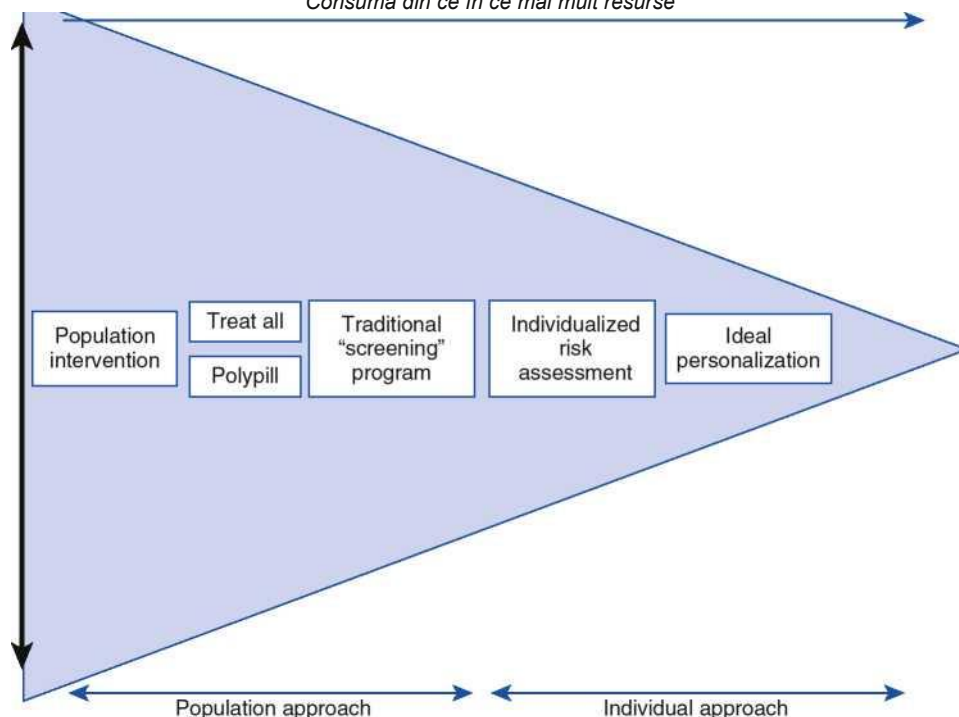
Calciul arterei coronare (CAC)	2009 ⁸ Dovezi insuficiente pentru utilizarea screening-ului CAC în rândul adulților cu risc intermediar (<i>gradul I</i>).	2010 Poate fi rezonabil pentru evaluarea riscului în rândul adulților cu risc intermediar (10% până la 20% ATP III FRS) (<i>Ila</i>) sau ar putea fi luat în considerare pentru risc scăzut până la mediu (6% până la 10%) (<i>Ila</i>).	2013 Dacă decizia de tratament bazată pe risc este incertă, CAC > 300 sau > a 75-a percentilă de vârstă/sex/rasă poate determina revizuirea evaluării riscului în sus (<i>Ilb</i>).	2012 ¹¹ Măsurarea CAC trebuie luată în considerare pentru evaluarea riscului de ASCVD la adulții asimptomatici cu risc moderat (<i>clasa IIa</i> , LOE B).
Grosimea intima-media carotidiană (cIMT)	2014 ¹⁵⁵ Nu faceți screening pentru stenoza carotidiană în populația generală (<i>gradul D</i>). 2009 ⁸ Dovezi insuficiente pentru utilizarea cIMT pentru evaluarea riscului adulților cu risc intermediar (<i>gradul I</i>).	2010 Poate fi rezonabil pentru evaluarea riscului în rândul adulților cu risc intermediar (<i>Ila</i>).	2013 Nerecomandat (<i>clasa III</i>).	2012 ¹¹ Măsurarea cIMT și/sau screening-ul pentru plăcile carotide ar trebui luate în considerare pentru evaluarea riscului de ASCVD la adulții asimptomatici cu risc moderat (<i>clasa IIa</i> , LOE B).
Index glezna-brahial (ABI)	2013 ¹⁶⁴ Dovezi insuficiente pentru a recomanda pentru sau împotriva screening-ului în populația generală (<i>gradul I</i>); dacă există beneficii, ar fi printre cei cu risc crescut de boală arterială periferică care nu primesc deja intervenții pentru reducerea riscului de ASCVD. 2009 ⁸ Dovezi insuficiente pentru utilizarea ABI pentru evaluarea riscului la adulții cu risc intermediar (<i>gradul I</i>).	2010 Poate fi rezonabil pentru riscul intermediar (<i>Ila</i>).	2013 Dacă decizia de tratament bazată pe risc este incertă, ABI < 0,9 poate promova luarea în considerare a revizuirii evaluării riscului în sus (<i>Ilb</i>).	2012 ¹¹ Măsurarea ABI trebuie luată în considerare pentru evaluarea riscului de ASCVD la adultul asimptomatic cu risc moderat (<i>clasa IIa</i> , LOE B).
Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP)	2009 ⁸ Dovezi insuficiente pentru utilizarea pentru stratificarea riscului în rândul adulților cu risc intermediar (<i>gradul I</i>).	2010 În rândul bărbaților > 50 de ani sau femeilor > 60 de ani cu LDL-C < 130 mg/dL care nu sunt deja tratați cu statine (adică, criteriile de eligibilitate JUPITER), pot fi utile pentru selectarea terapiei cu statine (<i>Ila</i>). În rândul bărbaților asimptomatici cu risc intermediar < 50 de ani și femeilor cu vârstă < 60 de ani, poate fi rezonabil pentru evaluarea riscului (<i>Ilb</i>). Nerecomandat adulților cu risc ridicat sau cu risc scăzut (bărbați < 50 de ani, femei > 60 de ani) (<i>clasa III</i>).	2013 Dacă decizia de tratament bazată pe risc este incertă, hs-CRP > 2 mg/L poate promova luarea în considerare a revizuirii evaluării riscului în sus (<i>Ilb</i>).	2012 ¹¹ Hs-CRP poate fi considerată pentru a rafina evaluarea riscului la pacienții cu profil de risc ASCVD neobișnuit sau moderat (<i>clasa IIb</i> , LOE B). hs-CRP nu trebuie măsurat la persoanele asimptomatice cu risc scăzut și la persoanele cu risc ridicat pentru a evalua riscul ASCVD pe 10 ani (<i>clasa III</i> , LOE B).
Angiografia CT coronariană (CTA)		2010 Nu este recomandat pentru evaluarea riscului în rândul adulților asimptomatici (<i>clasa III</i>).	2013 Neadresat.	2013 ¹⁶⁰ Nu este recomandat ca test de screening la indivizii asimptomatici fără suspiciune clinică de CHD (clasa II).

ACC, Colegiul American de Cardiologie; AHA, Asociația Americană a Inimii; CHD, boală coronariană; CT, tomografie computerizată; EAS, Societatea Europeană de Ateroscleroză; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; FRS, scorul de risc Framingham; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; USPSTF, US Preventive Services Task Force.

s|enpiAipul| speiuoidiuAsv ui aseasiQ jeimseAoipjej apojepesojeqv ' °j 6uiuaajD\$



Creșterea eficienței tratamentului — Scăderea NNT
Consumă din ce în ce mai mult resurse



SMOCHIN. 29.2 Abordări bazate pe populație versus abordări individuale ale terapiei preventive: selecția grupurilor țintă. Numărul necesar de tratat (NNT) scade și utilizarea resurselor crește pe măsură ce spectrul de tratament se restrânge de la abordări bazate pe populație la abordări individuale.

TABELUL 29.3 Comparația estimatorilor globali de predicție a riscului cardiovascular

	REGIUNE	VARIABLELE INCLUSE	REZULTATE PREVIZATE	NOTE LA SUBGRUP
scor ²⁰ (2 0 0 3)	Europa	Vârsta, sexul, fumatul, SBP și colesterolul total	Risc de 10 ani de ASCVD letal * total (IM, accident vascular cerebral, boală arterială ocluzivă, moarte subită cardiacă)	Ecuatii separate pentru regiunile cu risc scăzut și ridicat din Europa Diabeticii considerați deja risc ridicat
Framingham CHD ¹⁹¹ (1998)	Framingham, MA, SUA	Vârsta, sex, colesterol total sau LDL-C, HDL-C, SBP, diabet, fumat	Risc de 10 ani pentru CHD total (angină, angină instabilă, IM, deces CHD)	
Framingham global CVD ¹⁹² (2008)	Framingham, MA, SUA	Vârsta, sex, colesterol total, HDL-C, SBP, tratament BP, diabet, fumat	Risc de 10 ani de ASCVD dure plus insuficiență cardiacă (IM, deces CHD, accident vascular cerebral, deces prin accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă)	
ATP III ¹⁹³ (2 0 0 1)	Framingham, MA, SUA	Vârsta, sex, colesterol total, HDL-C, SBP, tratament BP, fumat	Risc de 10 ani de CHD (deces prin infarct miocardic sau deces prin accident vascular cerebral, AIT)	Diabeticii considerați deja risc ridicat
Scorul de risc Reynolds (2008, bărbați; ¹⁶ 2007, femei ¹⁶)	STATELE UNITE ALE AMERICII	Bărbați: vârstă, colesterol total, HDL-C, hs-CRP, SBP, fumat, antecedente familiale de CHD prematură Femei: vârstă, colesterol total, HDL-C, hs-CRP, SBP, hemoglobina A _{1c} , antecedente familiale de CHD prematură	CHD totală, inclusiv revascularizări (IM, deces CHD, accident vascular cerebral, moarte prin accident vascular cerebral, revascularizări coronariene)	Ecuatii separate pentru bărbați și femei și pentru albi non-hispanici și negri non-hispanici
QRisc ¹⁷ (2007)	Regatul Unit	Vârsta, sex, fumat, TAS, tratament BP, raportul dintre colesterolul total și HDL-C, indicele de masă corporală, antecedente familiale de BCV premature, deprivare socială	Risc de 10 ani de CHD totală, inclusiv revascularizări (angină, angină instabilă, revascularizări, IM, deces CHD, accident vascular cerebral, deces prin accident vascular cerebral, AIT)	
Ecuatii de cohortă combinate ACC/AHA ¹⁶ (2013)	STATELE UNITE ALE AMERICII	Vârsta, sex, rasă, colesterol total, HDL-C, SBP, tratament BP, fumat, diabet	Risc de 10 ani de ASCVD dure (IM, deces CHD, accident vascular cerebral, deces prin accident vascular cerebral, AIT)	Alte rase decât alb și negru ar trebui să folosească ecuația pentru rasa/etnia albă
PROCAM ¹⁹ (2002)	Germania	Vârsta, LDL-C, HDL-C, SBP, diabet zaharat, fumat, istoric familial de BCV	Risc de 10 ani de CHD (deces prin IM și CHD)	Ecuatie numai pentru bărbați
ATRIBUIREA ¹⁸ (2007)	Scoția	Vârsta, sexul, codul poștal (geografie), deprivarea socială, statutul de fumat și dozarea de țigări, istoric familial de BCV, colesterol total, HDL-C, SBP, diabet	ASCVD la 10 ani (CHD, boală cerebrovasculară, deces prin ASCVD, revascularizare)	

*Pentru a estima riscul de ASCVD nonfatal + fatal, înmulțiți cu 3 la bărbați, cu 4 la femei și puțin mai puțin pentru adulții în vârstă.

ASCVD, Boală cardiovasculară aterosclerotică; CHD, boală coronariană; HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; hs-CRP, proteină C-reactivă de înaltă sensibilitate; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; IM, infarct miocardic; SBP, tensiunea arterială sistolică; AIT, atac ischemic tranzitoriu.

De asemenea, USPSTF a prezentat recent proiecte de recomandări privind utilizarea statinelor pentru prevenirea primară a ASCVD la adulți pe site-ul său.²³ Ei au recomandat ca persoanele care beneficiază cel mai mult de pe urma consumului de statine să aibă vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, cu cel puțin un alt factor de risc pentru ASCVD și să aibă o estimare a riscului de ASCVD pe 10 ani de 10% sau mai mare (recomandare de grad B). Ei sfătuiesc că cei cu un risc estimat de 7,5% până la 10% pe 10 ani sunt mai puțin probabil să beneficieze și ar trebui să discute cu medicul lor (recomandare de gradul C).

Incertitudinea riscului rămâne adesea după evaluarea globală a riscurilor

Spre deosebire de instrumentele de estimare a riscului ASCVD dezvoltate pentru Statele Unite și Europa, există multe zone ale lumii, cum ar fi țările BRICS (Brazilia, Rusia, India, China și Africa de Sud), unde nu au fost dezvoltate instrumente precise; cu toate acestea, aceste țări au o povară mare de boli cardiovasculare.²⁴ Calculatoarele actuale de estimare a riscului pot supraestima sau subestima riscul în aceste populații. Se recomandă prudență atunci când se aplică ecuațiile de cohortă combinate ACC/AHA la grupuri din afara Statelor Unite și la grupurile care nu sunt nici albe, nici negre în Statele Unite. Acest lucru poate duce la supraestimarea riscului ASCVD în rândul celor de origine chineză/Asia de Est și subestimare la indienii americani și cei de origine sud-asiatică.

În plus, în contextul tendințelor epidemiologice care indică o scădere continuă a ratelor ASCVD în Statele Unite²⁵ și în multe țări dezvoltate, rămâne îngrijorarea că scorurile de risc, cum ar fi ecuațiile de cohortă ACC/AHA, care se bazează pe date istorice, pot supraestima în mod sistematic riscul ASCVD în populațiile moderne.^{26, 27}

În plus, cu toate calculatoarele de risc, aplicarea rezultatelor estimatorilor bazați pe populație la luarea deciziilor clinice la nivel individual poate fi problematică. Mai exact, aceste calculatoare estimează riscul mediu într-un grup de indivizi care au profiluri de factori de risc similare; cu toate acestea, un anumit scor de risc este mult mai precis pentru acest grup decât pentru orice individ din cadrul grupului. Într-adevăr, în ceea ce privește individul, fiecare estimare are un interval de încredere teoretic care este necunoscut și care se poate suprapune cu pragurile de tratament personalizat.²⁸

O caracteristică critică a ghidurilor ACC/AHA din 2013 este recunoașterea faptului că, în multe cazuri, după estimarea inițială a riscului pe 10 ani, decizia de tratament cu privire la terapia cu statine va rămâne în continuare incertă fie pentru pacient, fie pentru clinician. Orientările permit revizuirea stării de risc *în sus* dacă este prezentă una dintre următoarele: risc crescut pe parcursul vieții, istoric familial de ASCVD prematur, proteină C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP) > 2,0 mg/L, LDL-C > 160 mg/dL, anormalitate de calciu în arterelor coronariene (CAC) scor > 1 scor procentual de 3500 de ani și sex), sau indicele glezne-brahial (ABI) < 0,9.^{10, 29}

Liniile directoare ESC/EAS, care au aprobat estimatorul SCORE ca punct de plecare, au recunoscut, de asemenea, incertitudinea prin includerea multor „calificatori” importanți în documentul lor, în cazul în care estimarea riscului poate fi necesară ajustată în sus sau în jos pe baza probabilității pretest a unei persoane.²¹ Aceste orientări afirmă că (1) riscul va fi supraestimat în țările cu rate de mortalitate ASCVD în scădere și subestimat în țările în care mortalitatea este în creștere; (2) la o anumită vârstă, femeile vor avea un risc estimat de ASCVD la 10 ani mai mic decât bărbații, dar acest lucru poate induce în eroare deoarece, în cele din urmă, un număr similar de femei vor muri de ASCVD în comparație cu bărbații; (3) riscul va fi mai

mare la persoanele cu deprivare socială; (4) riscul va fi mai mare în rândul celor care sunt sedentați și au obezitate centrală; (5) riscul va fi mai mare în rândul celor cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL)-C scăzute, trigliceride crescute, apolipoproteine B crescute sau Hs-CRP crescute; (6) riscul va fi mai mare în rândul indivizilor asimptomatici cu dovezi de ateroscleroză subclinică; (7) riscul va fi mai mare în rândul celor cu insuficiență renală; (8) riscul va fi mai mare în rândul celor cu antecedente familiale de ASCVD prematură; și (9) riscul va fi mai mic în rândul celor cu HDL-C ridicat sau cu antecedente familiale de longevitate.

În ciuda acestor limitări, instrumentele globale de estimare a riscului sunt utile în inițierea unei discuții bazate pe risc despre terapia farmacologică preventivă și susținem cu tărie utilizarea lor de rutină ca punct de plecare. Dar, având în vedere aceste avertismente de subestimare a riscului în rândul anumitor subgrupuri de pacienți (de exemplu, potențialul de subtratament) alături de preocupările pentru supraestimarea riscului în alte populații, combinate cu praguri de tratament mult mai scăzute (adică, potențialul de supratratament), necesitatea unei evaluări individualizate suplimentare a riscului a devenit din ce în ce mai importantă.

Cu datele lor extinse de siguranță și disponibilitatea statinelor generice cu costuri reduse, combinate cu praguri de tratament mult mai mici, mulți mai mulți pacienți sunt acum eligibili pentru terapia cu statine în conformitate cu ghidurile ACC/AHA din 2013.³⁰ Grupul recomandat anterior pentru reclasificarea riscului (grupul „risc intermediar”) a devenit mult mai restrâns și cu risc absolut mai mic;³¹ cu toate acestea, incertitudinea riscului rămâne adesea într-o gamă largă de scoruri de risc estimate (5-15% risc pe 10 ani). Vom discuta mai târziu în acest capitol despre modul în care utilizarea selectivă a instrumentelor suplimentare poate ajuta la perfecționarea personalizării - evaluării riscurilor. Testele selectate sunt discutate în detaliu în continuare, cu un accent deosebit pe testele de efort (pentru a evalua capacitatea cardiorespiratorie sau capacitatea de efort) și tomografia computerizată cardiacă (CT) fără contrast (pentru a măsura prezența sau cantitatea de CAC), care par a fi cei mai buni predicatori ai supraviețuirii pe termen lung.³²

Factori medicali și sociali suplimentari pentru revizuirea în sus a estimării riscului

Înainte de a lua în considerare comandarea unor teste suplimentare pentru a rafina riscul, există elemente suplimentare care pot fi obținute dintr-un istoric medical și social detaliat care ajută la ghidarea evaluării riscului. De exemplu, există mulți factori de risc pentru ASCVD care nu sunt incluși în ecuațiile cohortei grupate, inclusiv antecedente familiale de ASCVD prematură sau cu debut tardiv, fostul fumat ciga rette, expunerea pasivă la fumat, antecedente de disfuncție erectilă (DE), antecedente de rezultate adverse în sarcină (de exemplu, diabet zaharat preeclampsie/preeclampsie/reducere a insulinei) sindrom, comportament sedentar, boală autoimună, infecție cu virusul imunodeficienței umane, boală cronică de rinichi, apnee obstructivă în somn și hepatosteatoză. Câteva dintre acestea sunt discutate în continuare.

Ar fi greoaie și nepractic să adăugați aceștia și alți factori de risc unici la un model universal de predicție a riscului. Cu toate acestea, medicii au nevoie de instrucțiuni suplimentare cu privire la cel mai bun mod de a clasifica persoanele cu factori de risc unici. Mai ales în acest context, stratificarea ulterioară a riscului cu teste care individualizează în mod inerent riscul, cum ar fi măsurarea aterosclerozei subclinice, îi poate delimita mai bine pe cei care ar beneficia cel mai probabil de pe urma terapiilor preventive.

Istoricul familial al bolilor coronariene premature Screeningul pentru ASCVD la persoana asimptomatică ar trebui să includă un istoric familial detaliat. O istorie de prematur

În mai multe studii epidemiologice s-a arătat că CHD în rândul rudelor de gradul întâi este puternic asociată cu ASCVD incidentă, inclusiv infarct miocardic, moartea coronariană și accidentul vascular cerebral. ³³⁻³⁸ Studiile au demonstrat o creștere de 2 până la 7 ori a riscului de CHD asociat cu un istoric familial pozitiv, bărbații cu vârsta sub 60 de ani fiind cei mai afectați. ³⁹

Istoricul familial, care este solicitat de aproape fiecare medic care efectuează evaluări clinice de risc, a fost luat în considerare pentru includerea în modelele de risc ACC/AHA din 2013. Cu toate acestea, nu a fost inclus ca parte a ecuațiilor de cohortă combinate ACC/AHA, deoarece nu a îmbunătățit în mod adecvat performanța modelului, probabil pentru că nu a fost distins de antecedentele familiale de CHD prematură - un predictor bine stabilit al evenimentelor ulterioare ASCVD. ³⁷ Pe de altă parte, alte calculatoare de scor de risc (scorul de risc Reynolds, QRISK, ASSIGN, PROCAM) includ istoricul familial de ASCVD prematură în evaluarea riscului.

Cu toate acestea, ghidurile de evaluare a riscului ACC/AHA afirmă că prezența unui istoric familial de CHD prematură (descrișă ca aparând la rudele de gradul I de sex masculin înainte de vârsta de 55 de ani și la rudele de gradul I de sex feminin înainte de vârsta de 65 de ani) ar putea fi utilizată pentru a revizui estimarea riscului cuiva în sus (recomandarea IIB, nivelul de evidență B). ¹⁰ Istoria unei familii de CHD prematură este susținută în mod similar ca un factor de risc semnificativ de către experții în ghidurile AHA din 2011 bazate pe eficacitatea pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei. ⁴⁰ În plus, ghidurile Societății Canade de Cardiovasculare au recomandat ca riscul estimat al unei persoane să fie dublat cu un istoric familial de ASCVD prematură. ⁴¹ Un istoric familial de CHD prematură la părinții unui subiect este unul dintre factorii incluși în scorul de risc Reynolds pentru predicția ASCVD. ^{15 - 16} Un istoric de ASCVD la un frate este un factor de risc chiar mai puternic decât antecedentele parentale. ³⁸

Cu toate acestea, nu toată lumea cu antecedente familiale pozitive de CHD prematură este destinată să aibă un eveniment ASCVD și, astfel, îmbunătățirea categoriei de risc (și potențiala eligibilitate pentru statine) pentru toți cei cu antecedente familiale poate fi inadecvată. În plus, mulți indivizi cu antecedente familiale de CHD prematură au puțini sau deloc alți factori de risc și poate fi dificil să-și determine cu exactitate riscul. Atunci când riscul este incert, utilizarea selectivă a instrumentelor imagistice subclinice pentru ateroscleroza, cum ar fi CAC, poate ajuta la ghidarea discuției despre risc. ³⁶

Boli autoimune

Bolile autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, artrita psoriazică și artrita reumatoidă, afectează aproximativ 8% din populație, dintre care 78% sunt femei. ⁴² Inflamația stă la baza dezvoltării aterosclerozei, iar bolile reumatismale autoimune sunt asociate cu rate mai mari de morbiditate și mortalitate cardiovasculară din cauza aterosclerozei accelerate. Mai multe studii au demonstrat asocierea dintre artrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic și riscul crescut de ASCVD. ⁴³⁻⁴⁵ Astfel, pacienții cu boli autoimune pot justifica terapii preventive mai intensive sau pot fi candidați pentru instrumente suplimentare de evaluare a riscului de nivel al doilea, cum ar fi CAC, dacă riscul este incert. În plus, s-a demonstrat că tratamentul cu agenți biologici, cum ar fi agenții de necroză antitumorală, scade riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu poliartrită reumatoidă. ⁴⁶

Rezultate adverse ale sarcinii

Complicațiile sarcinii, cum ar fi diabetul gestațional și preeclampsia, oferă o perspectivă asupra riscului ASCVD pe

termen lung al mamei. ⁴⁷ Astfel, femeile (chiar cu ani după zilele lor de naștere) ar trebui să fie întrebată despre rezultatele anterioare ale sarcinii, ca parte a unei evaluări a riscului ASCVD la birou.

Diabetul gestațional este asociat cu riscuri adverse pe termen lung ASCVD materne, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2, hipertensiunea arterială și sindromul metabolic. ⁴⁸⁻⁵⁰ Aproape jumătate dintre femeile cu antecedente de diabet zaharat gestațional vor dezvolta diabet zaharat de tip 2 în decurs de 10 ani. ⁵¹ Cu toate acestea, diabetul gestațional este, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea ASCVD independent de factorii de risc convenționali, în special în rândul femeilor cu indice de masă corporală ridicat. ⁵²

Preeclampsia este o boală multisistemică care apare după 20 de săptămâni de gestație, mediată de anomalii ale vascularizației placentare care conduc atât la disfuncție endotelială pe termen scurt, cât și la o vasoconstricție inadecvată în paturi vasculare multiple. ⁵³ Se prezintă cu hipertensiune arterială și proteinurie și complică aproximativ 2% până la 8% din sarcini. ⁵⁴ Unii factori de risc, cum ar fi diabetul și obezitatea, pot predispuce femeile atât la preeclampsie în timpul vârstei fertile, cât și la un risc crescut de ASCVD mai târziu în viață (adică, sarcina „demască” predispoziția subiacentă la boala vasculară aterosclerotică). Alternativ, preeclampsia poate avea direct un efect causal asupra vascularizației care contribuie la ASCVD mai târziu în viață.

Preeclampsia este asociată independent cu un risc crescut de evenimente ASCVD. ⁵⁵ Femeile cu antecedente de preeclampsie au un risc aproape dublu de CHD și accident vascular cerebral aproximativ 10 până la 12 ani mai târziu și un risc crescut cu aproape 50% de mortalitate de orice cauză la o medie de 15 ani de urmărire. ⁵⁶ Astfel, ghidurile de prevenire a femeilor AHA din 2011 consideră că aceste rezultate adverse ale sarcinii sunt factori de risc semnificativi pentru ASCVD ⁴⁰ — la egalitate cu factorii de risc tradiționali, cum ar fi fumatul și hipertensiunea arterială.

Disfuncția erectilă

ED este foarte frecventă, afectând 40% dintre bărbații peste 40 de ani și 70% dintre cei peste 70 de ani. ⁵⁷ Până la 80% din DE este de etiologii vasculare. Datele de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) au descoperit că aproape 90% dintre bărbații cu disfuncție erectilă prezentau cel puțin un factor major de risc pentru ASCVD (hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, fumat curent sau diabet). ⁵⁷ Un studiu australian din 2013, efectuat pe 95.000 de bărbați fără probleme cardiace cunoscute, a constatat că cei cu disfuncție erectilă severă aveau un risc cu 60% mai mare de a dezvolta boli de inimă și un risc de aproape două ori mai mare de a muri, în comparație cu cei fără disfuncție emoțională. ⁵⁸ Alte studii au reafirmat aceste constatări.

ED poate fi un marker al disfuncției endoteliale generalizate. Deoarece simptomele ED pot precede ASCVD, screening-ul pentru ED poate fi folosit ca un marker precoce pentru a identifica bărbații cu risc mai mare de ASCVD care ar putea beneficia de un tratament intensiv al factorilor de risc și de o evaluare cardiovasculară detaliată. ⁵⁹ Mai mult de 40% dintre bărbații cu DE și factori de risc pentru ASCVD nu sunt conștienți de riscul lor. ⁶⁰ Orientările ESC afirmă că toți bărbații cu DE ar trebui să fie supuși estimării riscului ASCVD și managementului riscului (recomandare clasa IIa). ¹¹

Un studiu din 2015 a stabilit că screeningul bărbaților cu ED pentru riscul de ASCVD ar fi o strategie rentabilă care nu numai că ar ajuta la prevenirea evenimentelor ASCVD, ci și ar putea economisi peste 21 de miliarde de dolari în cheltuieli de asistență medicală de-a lungul a 20 de ani numai în Statele Unite. ⁶⁰ Când

riscul ASCVD este incert, utilizarea instrumentelor de prognostic personalizate, cum ar fi scorul CAC, poate ajuta la stratificarea riscului cardiovascular și la gestionarea bărbaților cu DE vasculară.⁶¹

Evaluarea inactivității fizice și a comportamentului sedentar

AHA recomandă ca evaluarea nivelurilor de activitate fizică să fie o măsură vitală de sănătate care este verificată la intervale regulate similare cu toți ceilalți factori de risc majori modificabili ASCVD (de exemplu, diabet zaharat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, obezitate, fumat) și urmărite în timp.⁶² Mai mult de jumătate din populația americană efectuează mai puțin decât nivelurile recomandate de activitate fizică⁶³ iar anual aproximativ 250.000 de decese în Statele Unite pot fi atribuite consecințelor inactivității fizice.⁶⁴ În plus, dintr-o perspectivă globală, se estimează că 31% din populația lumii nu primește nivelurile recomandate de activitate fizică, iar inactivitatea fizică a fost citată ca fiind a patra cauză de deces la nivel mondial.⁶⁵

AHA a lansat un document care stabilește obiectivele de îmbunătățire a sănătății cardiovasculare a tuturor americanilor cu 20%, reducând în același timp decesele cauzate de ASCVD cu 20% înainte de 2020. În această declarație, sănătatea cardiovasculară ideală este definită de șapte factori, dintre care unul este efectuarea nivelurilor recomandate de activitate fizică.⁶⁶ În mod similar, OMS și alte grupuri globale de advocacy au enumerat activitatea fizică ca prioritate de sănătate publică.⁶⁵

Datele recente au evidențiat importanța comportamentului sedentar ca factor de risc distinct.⁶⁷ În timp ce inactivitatea fizică reprezintă eșecul de a îndeplini pragul recomandat de activitate fizică moderată până la viguroasă, comportamentul sedentar se referă la timpul petrecut în comportamente care au ca rezultat < 1,5 echivalente metabolice ale sarcinii (MET).⁶⁸ Aceasta include de obicei orice postură așezată sau înclinată la birou, într-o mașină sau autobuz, folosind un computer sau vizionarea la televizor și, în general, exclude timpul de somn. Prin urmare, chiar și persoanele care fac exerciții fizice pe o bandă de alergare în fiecare dimineață pot avea un timp sedentar prelungit dacă o mare parte din zi este petrecută lucrând la un birou, conducând o mașină și relaxându-se acasă seara. Biswas și colab. a arătat că sedentarismul prelungit este asociat în mod independent cu evenimentele ASCVD, mortalitatea cardiovasculară, toate -cauzele mortalității și alte rezultate adverse asupra sănătății.⁶⁹

Studiul lui Biswas et al. și o mare parte din literatura de cercetare privind inactivitatea fizică și comportamentul sedentar are o limitare prin faptul că se bazează pe auto-raportare și pe utilizarea unor măsuri surogat, cum ar fi timpul petrecut la televizor. Lipsa accesului la date mai obiective despre comportament este, de asemenea, o provocare în practica medicală. O opțiune de utilizat este pedometrul standard împreună cu un jurnal de numărare a pașilor. În plus, noile tehnologii de sănătate mobilă (mHealth), și anume dispozitivele de urmărire a activității smartphone-urilor încorporate și -dispozitivele de sănătate conectate și portabile, echipate cu accelerometrie triaxială, cresc în popularitate și par precise.⁷⁰

⁷¹ Aceste dispozitive pot facilita accesul și mai ușor la informații longitudinale privind numărul de pași, timpul petrecut în diferite forme de activitate și modelul de activitate. Probabil că vor îmbunătăți calitatea cercetărilor viitoare în acest domeniu și, atunci când datele sunt integrate cu fișa medicală electronică, acest lucru ar putea facilita implementarea activității fizice/comportamentului sedentar ca semn vital în clinică. Mai mult, un flux de date digitale ar putea permite intervenții automate care oferă coaching în timp real pentru a crește activitatea fizică și a reduce comportamentul sedentar.⁷²

Boală cronică de rinichi

Boala renală cronică (CKD) este un factor de risc independent pentru ASCVD, iar riscul de ASCVD în rândul pacienților cu CKD nu este surprins pe deplin de modelele tradiționale ale factorilor de risc, cum ar fi scorul de risc Framingham sau ecuațiile de cohortă 2013 ACC/AHA.⁷³ Mai mult de 50% din

decesele la pacienții cu CKD sunt atribuite ASCVD, iar pacienții cu CKD au mai multe șanse să moară din cauza ASCVD decât să progreseze la boală renală în stadiu terminal.⁷⁴ Pacienții cu BRC ar trebui evaluați pentru riscul de ASCVD și pot beneficia de terapii preventive mai intensive similare cu cele pentru pacienții cu CHD stabilită. Ghidurile de prevenire a femeilor AHA din 2011 consideră CKD o afecțiune cu risc ridicat, similară cu ASCVD și diabetul cu manifestări clinice.⁴⁰ Ghidurile ESC oferă, de asemenea, o recomandare de clasă I, conform căreia pacienții cu BRC ar trebui să aibă factori de risc care să îmbătrânească în mod similar ca și persoanele cu risc foarte mare de ASCVD.¹¹ În studiul Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) (un studiu de istorie naturală), doar aproximativ 8% dintre pacienții cu CKD din intervalul de vârstă 50 până la 79 de ani nu au îndeplinit criteriile ghidului de colesterol ACC/AHA 2013 pentru inițierea unui regim cu statine.⁷⁵

Sindromul metabolic

Sindromul metabolic, o constelație de trei sau mai multe dintre obezitatea abdominală, prehipertensiune arterială, prediabet, HDL-C scăzut și trigliceride mari, este un marker important de risc pentru ASCVD și diabet de tip 2 nou debut, în mare parte datorită influenței obezității abdominale și rezistenței la insulină. Deși nu este în sine un instrument de evaluare a riscului, constructul clinic al sindromului metabolic este menit să atragă atenția asupra grupării factorilor de risc cardiometabolici la anumiți indivizi predispuși.^{76,77} Un diagnostic clinic al sindromului metabolic poate ajuta la facilitarea comunicării cu pacienții și alți furnizori cu privire la factorii cauzali de bază ai riscului de ASCVD al pacientului, riscul de a dezvolta diabet și importanța modificării stilului de viață.

Există mai multe semne distinctive auxiliare ale sindromului metabolic care pot fi importante pentru identificarea riscului de ASCVD. De exemplu, cea mai frecventă anomalie a funcției hepatice în Statele Unite este boala hepatică grasă asimptomatică (hepatosteatotoza), care este o componentă de bază a fiziopatologiei dislipidemie aterosgenice în sindromul metabolic. Apneea obstructivă în somn este, de asemenea, frecvent întâlnită la pacienții cu sindrom metabolic și este asociată cu riscul ASCVD dincolo de ceea ce ar fi prezis doar de factorii de risc tradiționali. Ghidurile ESC afirmă că toți indivizii cu apnee obstructivă în somn ar trebui să fie supuși evaluării riscului ASCVD și managementului factorilor de risc.¹¹

Predispoziția la sindromul metabolic este, de asemenea, unul dintre motivele pentru care pacienții de origine sud-asiatică par să aibă un risc crescut de ASCVD peste ceea ce ar fi prezis doar de factorii de risc tradiționali. Alți pacienți predispuși la sindrom metabolic includ pacienții cu virusul imunodeficienței umane, pacienții cu depresie, pacienții tratați cu antipsihotice, supraviețuitorii de cancer tratați și pacienții cu transplant de organe anterior.

Instrumente suplimentare pentru screening-ul sau rafinarea evaluării individualizate a riscurilor

Electrocardiograma de repaus

Unul dintre cele mai simple teste potențiale de screening pentru ASCVD este o electrocardiogramă de repaus (ECG); acesta este un test cu costuri reduse, fără riscuri directe din partea testului în sine și este ușor disponibil în majoritatea practicilor clinice. Anomaliile majore ale ECG includ unde Q care sugerează IM silențios, semne de hipertrofie ventriculară stângă (LVH), bloc complet de ramură, fibrilație sau flutter atrial sau modificări majore ale undei ST-T. Anomaliile ECG minore includ modificări minore ST-T.

În mai multe studii pe populație cu adulți asimptomatici, anomaliile ECG au prezis evenimentele incidente de CHD și mortalitatea.⁷⁸⁻⁸⁰ Într-un studiu bazat pe populație pe adulți în vârstă (cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani), atât anomaliile ECG majore, cât și cele minore au fost asociate cu un risc crescut de evenimente coronariene când sunt adăugate la un model cu factori de risc tradiționali (deși nu când sunt adăugate la scorul de risc Framingham); cea mai mare reclasificare a fost observată pentru grupul cu risc intermediar (14% reclasificat).⁸¹ De remarcat, principala contribuție la îmbunătățirea netă a reclasificării în acest studiu a venit din reclasificarea pacienților la risc mai scăzut, nu mai mare, ceea ce ar duce de fapt la mai puțini pacienți care primesc tratament farmacologic preventiv;⁸² dacă această reclasificare descendentă nu ar fi adecvată, aceasta ar putea duce negativ la prevenirea mai puține evenimente ASCVD. Un ECG de repaus nu este un instrument suficient de sensibil pentru a exclude prezența bolii coronariene (CAD) moderată sau avansată.

Deși nu este aprobat în ghidurile de evaluare a riscului ACC/AHA din 2013, ghidul ACC/AHA din 2010 pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici a declarat că un ECG în repaus poate fi rezonabil la adulții asimptomatici cu hipertensiune arterială sau diabet (recomandare clasa IIa). De asemenea, au dat o recomandare mai slabă, dar totuși în general de susținere, chiar și în rândul celor fără hipertensiune sau diabet (clasa IIb).⁹

În schimb, pe baza unei revizuri sistematice, USPSTF nu a recomandat screeningul adulților asimptomatici cu risc scăzut de CHD cu un ECG de repaus sau de efort pentru predicția evenimentelor CHD (recomandare de grad D).⁸³ În mod similar, același sentiment a fost susținut și într-o declarație din 2015 a Colegiului American al Medicilor, care a afirmat că medicii nu ar trebui să trimită adulții asimptomatici cu risc scăzut cu un ECG de repaus sau de efort pentru detectarea bolilor cardiace, având în vedere probabilitatea scăzută înainte de testare și probabilitatea scăzută ca rezultatele pozitive să afecteze deciziile de tratament și potențialele rezultate clinice necesare, ducând la rezultate false ale rezultatelor clinice negative. și proceduri.⁷

Ecocardiograma de repaus

O ecocardiogramă transtoracică în repaus este utilizată pe scară largă pentru a evalua pacienții cu simptome cardiace suspectate sau cu boli structurale cardiace, atât în scopuri de diagnostic, cât și de management. Cu toate acestea, nu este recomandat pentru utilizarea de rutină pentru screening-ul persoanelor asimptomatice.⁸⁴

Majoritatea ecocardiografiilor sunt comandate de medicii primari, mai degrabă decât de cardiologi.⁸⁵ Studiile pe populație ale indivizilor asimptomatici examinați prin ecocardiografie au descoperit că constatările incidentale, cum ar fi disfuncția ventriculară stângă (LV) asimptomatică și HVS pot prezice mortalitatea cardiovasculară și de orice cauză, independent de tensiunea arterială și de alți factori de risc.⁸⁶⁻⁸⁷ Ghidurile ACC/AHA din 2010 pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici oferă un sprijin slab pentru utilizarea selectivă a screening-ului ecocardiografic pentru a detecta disfuncția LVH și VS pentru adulții asimptomatici cu hipertensiune arterială (recomandare clasa IIb), dar o clasă III (fără beneficii) pentru cei fără hipertensiune arterială.⁹

De remarcat, studiul Tromsø pe populație din Norvegia a evaluat rezultatele în rândul participanților asimptomatici care au fost repartizați aleatoriu unui ecocardiogram de screening sau unui grup de control.⁸⁸ Participanții cu constatări anormale la ecocardiogramă nou detectate prin screening (inclusiv mixom, disfuncție VS, anomalie de mișcare a peretelui sau boală valvulară) au fost îndrumați către un cardiolog pentru evaluare

ulterioară (aproximativ 9% dintre participanți). Cu toate acestea, în ciuda trimiterii la cardiologie pentru aceste diagnostice, evenimentele ASCVD și mortalitatea de orice cauză pe parcursul a 15 ani de urmărire au fost neschimbate între grupurile screened și nescreened.

Ca răspuns la utilizarea în creștere a ecocardiografiei (~8% creștere anuală⁸⁵), în 2011, Societatea Americană de Ecocardiografie (ASE) și-a actualizat declarația de consens privind criteriile de utilizare adecvate împreună cu ACC și AHA.⁸⁹ Acest document a reafirmat că ecocardiografia nu trebuie utilizată pentru screening-ul de rutină la o populație generală neselectată, inclusiv la pacienții cu hipertensiune arterială asimptomatică. Declarația de consens, de asemenea, nu sprijină screeningul membrilor familiei asimptomatici ai indivizilor cu ASCVD prin ecocardiografie, cu excepția cazului în care există o rudă de gradul I cu cardiomiopatie moștenită sau suspiciune de boală a țesutului conjunctiv.⁸⁹

Deși ecocardiografia nu utilizează radiații ionizante, o ecocardiogramă normală de repaus nu exclude riscul de CAD semnificativ. Prin urmare, pacienții cu o ecocardiogramă care apare „normală” pot fi reasigurați în mod fals și să nu urmeze alte screening-uri sau măsuri preventive recomandate. Anomaliile ușoare sau rezultate îndoielnice ale testelor pot duce la teste suplimentare asociate cu cheltuieli și potențial de vătămare.

Testarea pe bandă de alergare pentru exerciții

Unii pacienți și furnizori pot echivala screeningul pentru CHD cu testarea pe bandă de alergare (ETT). Cu toate acestea, ETT poate detecta, în general, numai CHD obstructivă, în timp ce majoritatea IM apar din ruptura acută a plăcii din fibroateroamele cu capac subțire care produc stenoză cu diametrul < 50%.⁹⁰ În timp ce ETT este utilizat în mod obișnuit pentru a evalua simptomele care sugerează o posibilă CHD în scopuri de diagnostic, ghidurile actuale nu sprijină ETT de rutină la marea majoritate a persoanelor asimptomatice.

Pentru anumite subgrupuri de pacienți asimptomatici, totuși, ETT poate fi utilă.⁹¹ Ghidurile anterioare ACC/AHA din 2010 au oferit o recomandare modestă de clasă IIb că ETT poate fi luată în considerare pentru stratificarea riscului ASCVD pentru persoana cu risc intermediar, în special atunci când sunt luați în considerare parametrii non-ECG, cum ar fi capacitatea de efort (adică, METS atins).⁹ Alte ghiduri ACC/AHA mai vechi au considerat că este rezonabil (recomandare de clasă IIa) să se facă screening-ul persoanelor diabetice asimptomatice care intenționează să înceapă exerciții fizice viguroase, dar au acordat o aprobare slabă (clasa IIb) pentru persoanele în vârstă nediabetice înainte de exerciții viguroase.⁹² În mod similar, ESC a declarat în liniile directe că ECG de efort poate fi luat în considerare pentru evaluarea riscului de ASCVD la adulții asimptomatici cu risc moderat (inclusiv adulții sedentari care iau în considerare începerea unui program de exerciții viguroase), în special atunci când se acordă atenție markerilor non ECG, cum ar fi fitnessul cardiorespirator (clasa IIb).¹¹

Cu toate acestea, spre deosebire de liniile directe mai vechi ACC/AHA și ESC, având în vedere prevalența scăzută a CAD obstructivă semnificativă în rândul persoanelor asimptomatice examinate, USPSTF a stabilit că nu există dovezi suficiente pentru testarea de rutină la stres înainte de antrenamentul fizic și nu a aprobat screening-ul.⁹³

Din păcate, niciun studiu randomizat controlat (RCT) nu a abordat utilitatea ETT la indivizi asimptomatici, chiar și la cei care urmăresc un program de exerciții viguroase sau o competiție. Discuții suplimentare cu privire la screening-ul sportivilor de competiție se găsesc în secțiunea „populații speciale” a acestui capitol.

Rolul screening-ului ETT pentru ocupațiile cu risc ridicat, cum ar fi piloții comerciali și militari și sportivii de competiție, rămâne, de asemenea, foarte controversat, dar dovezile actuale nu susțin nici rolul screening-ului de rutină în rândul acestor indivizi. Un studiu care analizează utilizarea screening-ului ETT a piloților asimptomatici din US Air Force a găsit o valoare predictivă pozitivă foarte scăzută a CAD de numai 16% și, prin urmare, screening-ul ETT nu a fost considerat a fi eficient.⁹⁴

Un ETT anormal este asociat cu un risc crescut de IM și moarte subită cardiacă, deși valoarea predictivă pozitivă este scăzută. Mulți parametri obținuți de ETT în mod individual au valoare de prognostic și includ modificări ale segmentului ST, evaluarea capacității de efort, recuperarea ritmului cardiac, aritmii și răspunsul la tensiunea arterială. Capacitatea de exercițiu redusă (MET) și recuperarea slabă a frecvenței cardiace sunt puternic predictive pentru decesul ASCVD, chiar și independent de factorii de risc tradiționali pentru ASCVD.⁹⁵ În schimb, cei cu o capacitate excelentă de exercițiu au, în general, un prognostic favorabil pe termen lung.⁹⁶

Capacitatea de exercițiu/forma fizică este unul dintre cei mai puternici predictorii ai supraviețuirii. Henry Ford Exercise Testing Project (FIT) a evaluat peste 58.000 de pacienți fără CHD cunoscute care au suferit un ETT indicat clinic și apoi au fost urmărit în medie 10 ani pentru mortalitate și rezultatele CHD. După vârstă și sex, cei mai predictivi factori de supraviețuire au fost MET-urile atinse și procentul de ritm cardiac maxim estimat atins.⁹⁷ Acest scor FIT pe banda de alergare, folosind parametrii standard obținuți din ETT, precum și vârstă și sexul, poate fi utilizat pentru a estima riscul de mortalitate pe 10 ani și, potențial, pentru a rafina predicția riscului ASCVD. Acest scor este definit ca procent din ritmul cardiac maxim estimat + 12 (MET) - 4 (vârstă) + 43 dacă este femeie. În scopuri de prognostic, scorul FIT pe banda de alergare, care variază de la -200 la 200, poate fi considerat a fi inclus în toate rapoartele ETT pentru pacienții care nu au ASCVD și au o porțiune ECG negativă la testul de stres.

Pe lângă faptul că este invers asociat cu evenimentele coronariene și cu mortalitatea, o condiție fizică mai mare (evaluată de MET) este, de asemenea, asociată cu un risc scăzut de alte rezultate importante, cum ar fi fibrilația atrială,⁹⁸ diabet zaharat incident,⁹⁹ hipertensiune arterială incidentă,¹⁰⁰ și insuficiența cardiacă.¹⁰¹ Este important, capacitatea mare de fitness/exercitare atinsă antecedentul unui prim atac de cord este poate cel mai bun predictor al supraviețuirii unui atac de cord.¹⁰² Vestea bună este că sunt necesare doar niveluri de fitness moderate pentru a îmbunătăți semnificativ profilul factorului de risc coronarian.¹⁰³

După cum sa discutat anterior, nivelurile mai mari de activitate fizică sunt puternic asociate cu riscul redus de ASCVD. Deoarece majoritatea pacienților asimptomatici nu sunt supuși unui ETT pentru stratificarea riscului, întrebarea despre activitatea fizică este frecvent folosită ca surrogat pentru fitness în practica clinică. Cu toate acestea, activitatea fizică auto-raportată este doar modest corelată cu condiția fizică măsurată direct și, atunci când este discordantă, starea fizică măsurată este un marker mai bun al riscului cardiometabolic.¹⁰⁴

În ciuda valorii prognostice puternice a măsurilor de fitness pentru identificarea persoanelor cu risc crescut de apariție a ASCVD, rămâne neclar cum să se utilizeze rezultatele de stratificare a riscului ETT pentru a modifica managementul pacienților în comparație cu recomandările ghidului actual. Obținerea unui nivel ridicat de MET (în general > stadiul 4 al protocolului Bruce) și scorul FIT ridicat conferă informații prognostice excelente; astfel de persoane pot fi, în general, liniștite și recomandate să continue să urmeze un stil de viață activ sănătos. Cu toate acestea, constatările mai puțin favorabile

ale unui ETT ar putea duce la eforturi mai direcționate și mai intense pentru promovarea activității fizice îmbunătățite și controlul factorilor de risc pentru persoanele cu risc (adică, terapia agresivă de scădere a lipidelor¹⁰⁵).

Calciul arterei coronare

Modelele de predicție a riscului ASCVD sunt puternic ponderate în funcție de vârsta cronologică, totuși „vârsta arterială” sau „vârsta biologică” este frecvent discordantă cu vârsta cronologică. Evaluarea CAC este o măsură surrogat utilă a sarcinii coronariene aterosclerotice totale și, prin urmare, a vârstei arteriale.¹⁰⁶

CAC se efectuează utilizând scanarea CT cardiacă fără contrast. Scanările CAC pot fi efectuate pe orice echipament CT modern și, astfel, pot fi efectuate în mod similar în întreaga lume. Întreaga procedură durează aproximativ 10 minute, cea mai mare parte a timpului petrecut plasând electrozi și poziționând pacientul pe masă. Cu scanerile moderne, scanările sunt obținute în mai puțin de o secundă folosind aproximativ 0,5 până la 2 mSv de radiații (aproximativ echivalent cu 2 grame mamă bilaterale sau 10 radiografii toracice). În majoritatea centrelor metropolitane din Statele Unite, scanările CAC costă între 75 și 150 USD.

Scanarea CAC valorifică faptul că depozitele calcificate din arterele coronare atenuează puternic razele X și sunt astfel vizibile pe imaginile neintensificate. Voxeli contigui de aproximativ 130 de unități Hounsfield sunt considerați a fi calciu. Scanările CAC sunt în general punctate folosind scorul Agatston, care este un scor însumat al tuturor leziunilor calcificate din arterele coronare prin axa z completă a inimii, ponderat pentru densitatea (atenuearea razelor X) a calciului. Scorul Agatston folosește un electron de 120 kV, mA variabil în funcție de greutatea corporală a pacientului, dobândind până la 40 de felii la un increment fix de 2,5 mm până la 3 mm. Modalitatea ideală de a nota o scanare CAC rămâne controversată, cu un potențial beneficiu în luarea în considerare diferită a densității calciului și a distribuției regionale a calciului, precum și a calcificării extracoronare.¹⁰⁷ Progresele viitoare vor crește probabil sensibilitatea la depozitele minuscule de calciu și vor reduce probabil și mai mult radiațiile asociate.¹⁰⁷

Scorul CAC nu identifică placa izolată necalcificată, deși prevalența sa este mai puțin frecventă atunci când calciul nu este prezent nicăieri în arborele coronar. Dovezile actuale nu susțin o valoare predictivă incrementală puternică pentru detectarea plăcii izolate necalcificate la pacientul asimptomatic de prevenție primară.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹

Când este adăugat la modelele tradiționale de factori de risc, CAC îmbunătățește discriminarea riscului mai mult decât orice alt test disponibil. În studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), aria de sub curba caracteristicii de operare a receptorului (ROC) pentru predicția evenimentelor CHD a fost semnificativ îmbunătățită atunci când un model bazat pe CAC a fost comparat cu un model cu doar factori de risc tradiționali.¹¹⁰ Indivizii fără factori de risc, dar CAC crescut au rate de evenimente substanțial mai mari decât cei care au factori de risc multipli, dar fără CAC.¹¹¹⁻¹¹² În MESA, indivizii fără factori de risc și CAC mai mare de 300 au avut o rată a evenimentelor de 3,5 ori mai mare decât persoanele cu 3 sau mai mulți factori de risc și CAC de 0.¹¹² Chiar și un CAC minim (scoruri de la 1 la 10) este asociat cu un risc de CHD de 3 ori crescut în comparație cu cei cu un CAC de 0.¹¹³ În plus, nu pare să existe un prag superior de risc odată cu creșterea scorurilor CAC.¹¹⁴

În plus față de rolul său în „îmbunătățirea” sau creșterea riscului previzionat la pacienții mai tineri atunci când este prezent un CAC semnificativ,²⁹ poate cel mai important rol potențial al testării CAC în epoca modernă, folosind scorurile de

risc disponibile în prezent, ar putea fi acela de a decasa sau de a „elimina riscul” unui adult în vârstă cu un scor CAC de 0, care altfel ar putea fi recomandat.

pentru terapia farmacologică bazată pe modele care sunt - microalbumină < 10 L, nici o istorie de microalbumine CHD,

TABLE 29.4 Potential Use of CAC = 0 for Derisking: Data from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)

STUDY ^(REF. NUMBER)	POPULATION SIMULATED IN MESA	THERAPY	WITH CAC = 0	EVENT RATES PER 1000 PERSON-YEARS	ESTIMATED NNT ₅ FOR CAC = 0	CONCLUSION
Blaha ¹¹⁶	JUPITER trial-eligible patients	Rosuvastatin	47%	CHD CAC = 0: 0.8 CAC 1-100: 4.8 CAC > 100: 20.2	549 (CHD)	Unfavorable NNT when treating CAC = 0 with rosuvastatin
Bittencourt ¹¹⁸	Eligible for polypill trials	Primary prevention polypill	TIPS: 59% Poly-IRAN: 55% Wald: 39% PILL: 41%	CHD CAC = 0: 1.2-1.9 CAC 1-100: 4.6- 5.5 CAC > 100: 11.6-13.3	170-269 (CHD)	Unfavorable risk:benefit ratio treating CAC = 0 with primary prevention polypill
Martin ¹¹⁷	Dyslipidemic patients without known atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and not on statins at baseline	Moderate-intensity generic statin	By number of lipid abnormalities (LAs): 0 LAs: 58% 1 LA: 55% 2 LAs: 45% 3 LAs: 50%	ASCVD CAC = 0: 2.4-6.2 CAC 1-100: 7.6-17.2 CAC > 100: 22.2-29.2	154-267 (ASCVD)	Unfavorable NNT treating CAC = 0 with generic statin
Miedema ¹¹⁹	Candidates for aspirin therapy	Low-dose aspirin	56%	CHD CAC = 0: 1.3 CAC 1-100: 4.1 CAC > 100: 11.6	808-2036 (CHD)	Unfavorable risk:benefit treating CAC = 0 with aspirin
Nasir ¹²⁰	Statin use <i>recommended</i> by the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines Statin use <i>considered</i> by the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines	Statin therapy (assumes 30% risk reduction)	44%	ASCVD CAC = 0: 5.2 CAC 1-100: 8.8 CAC > 100: 15.4 ASCVD CAC = 0: 1.5 CAC 1-100: 7.8 CAC > 100: 6.3	64 38 33 223 43	Heterogeneity of event rates among statin eligible groups. NNT less favorable when CAC = 0

ASCVD, Atherosclerotic cardiovascular disease; CAC, coronary artery calcium; CHD, coronary heart disease; NNT, number needed to treat.

dominate de vârsta cronologică.¹¹⁵ Am descoperit anterior că numărul necesar de tratat pentru a preveni un eveniment ASCVD ar fi în general nefavorabil utilizând o statină de intensitate mare sau moderată,¹¹⁶⁻¹¹⁷ o polipilulă,¹¹⁸ sau aspirina¹¹⁹ pentru prevenirea primară când CAC = 0 (Tabelul 29.4).

O analiză recentă de la MESA a arătat că există o eterogenitate substanțială între grupurile de adulți asimptomatici recomandate pentru terapia cu statine conform ghidurilor ACC/AHA din 2013.¹²⁰ Dintre participanții MESA care ar fi recomandați sau luați în considerare pentru statine conform ghidurilor, aproape jumătate (44%) aveau CAC = 0 la momentul inițial și rata lor observată de evenimente ASCVD la 10 ani a fost în general scăzută (4,2 evenimente/1000 persoană-ani). De remarcat, aproximativ jumătate dintre aceste evenimente sunt accidente vasculare cerebrale, iar un număr bun dintre ele nu sunt de natură aterosclerotică, dar sunt secundare hipertensiunii arteriale și/sau fibrilației atriale și nu este clar dacă terapia cu statine ar fi utilă în aceste condiții. În schimb, ratele respective ale evenimentelor ASCVD pentru cei cu orice CAC mai mare de 0 a fost de 11,2/1000 persoane-ani.

Având o relevanță specifică pentru persoanele reticente în a lua medicamente preventive, analizele recente de cost-eficacitate sugerează că CAC este, în general, rentabil pentru orientarea tratamentului către cei cu CAC măsurabil atunci când dezutilitatea ușoară a administrării medicamentelor zilnice de prevenire este luată în considerare în luarea deciziilor.^{12,121} Important, un scor CAC = 0 este asociat cu un prognostic excelent pe termen lung, cu o mortalitate anuală mai mică de 1% până la 15 ani la adulții asimptomatici.^{122,123} În comparație cu alți markeri de risc „negativi” (grosimea carotidiană intima medială < 25-a percentila, absența plăcii carotide, ABI > 0,9 și < 1,3, hs-CRP < 2 mg/L, homocisteină < 10 g mol/L, N-terminal peptidă natriuretică natriuretică pro-creier, nicio istorie de

absența sindromului metabolic și stilul de viață sănătos), absența CAC a conferit cea mai mare schimbare descendentă a riscului de ASCVD.¹²⁴

Clinicienii nu au instrumente pentru încorporarea scorurilor CAC în estimările riscului pe 10 ani. Scorul de risc MESA CHD,¹²⁵ disponibil online la <http://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>, permite introducerea vârstei, sexului, rasei/etniei, factorilor tradiționali de risc Framingham, antecedente familiale de CHD și scorul CAC cu riscuri rezultate de 10 ani de CHD (distinct de obiectivul ASCVD utilizat în liniile directe din 2013) înainte și după încorporarea datelor CAC. Considerăm că un scor de risc MESA CHD mai mare de 5% este un prag rezonabil pentru luarea în considerare a inițierii unei terapii preventive mai agresive, adică o statină și, eventual, aspirină.¹²⁷

¹²⁶ de identificare precoce a aterosclerozei subclinice prin cercetarea imagistică noninvazivă (EISNER) a constatat că randomizarea la scanarea CAC versus nicio scanare nu a crescut testarea medicală generală în aval; mai degrabă randomizarea la scanarea CAC a fost asociată cu un control modest îmbunătățit al factorilor de risc. Constatările unei cohorte bazate pe populație au arătat că identificarea CAC severă (> 400) a fost asociată cu rate mai mari de inițiere și continuare a unor medicamente preventive importante, inclusiv agenți de scădere a lipidelor, agenți de scădere a tensiunii arteriale și aspirină.¹²⁷

Limitările punctajului CAC includ cantitatea modestă de expunere la radiații (așa cum sa discutat mai devreme) și detectarea constatărilor accidentale (cel mai frecvent noduli pulmonari necalcificați) la aproximativ 4% până la 8% dintre persoane,¹²⁸ care ar putea avea nevoie de scanări CT ulterioare pentru a documenta stabilitatea. De asemenea, este imperativ ca medicii să fie sfătuiți cum să folosească scorurile CAC în practicile lor de management (adică, inițierea aspirinei și a

statinei de mare intensitate atunci când scorurile sunt mari);
neînțelegerea modului de utilizare a CAC ar putea duce la
trimiteri inutile pentru angiografia coronariană la persoanele
asimptomatice (și la

potențialele complicații și cheltuieli care decurg din această procedură).

În plus, motiv de îngrijorare pentru unii, este lipsa dovezilor din studiile clinice definitive care să demonstreze că luarea deciziilor de tratament bazată pe CAC este superioară evaluării tradiționale a riscului global în reducerea rezultatelor ASCVD într-un mod eficient din punct de vedere al costurilor. Este important de menționat că nu avem nici un RCT pentru estimatorii de risc ASCVD. Datorită riscului scăzut și costului scăzut al unei scanări CAC și costului implicat pentru un RCT mare, pare puțin probabil ca în viitorul apropiat un studiu clinic bazat pe CAC (sau orice studii clinice care compară modalitățile de evaluare a riscului CHD în rândul persoanelor asimptomatice) să fie finanțat în Statele Unite. Cu toate acestea, studiul clinic ROBINSKA privind screeningul CAC versus screeningul factorilor de risc este în desfășurare în Țările de Jos și poate oferi perspective viitoare.¹²⁹ Între timp, abordările privind evaluarea riscului ASCVD trebuie să se bazeze pe cele mai bune dovezi din studiile observaționale.¹³⁰

Majoritatea ghidurilor sugerează că bărbații care încep de la 40 de ani și femeile de la 45 de ani cu cel puțin un factor de risc suplimentar, cum ar fi antecedente familiale de boală vasculară aterosclerotică prematură sau o estimare a riscului ASCVD pe 10 ani de cel puțin 5% ar putea fi luate în considerare pentru o scanare CAC. Ghidurile de prevenire ACC/AHA din 2013 afirmă că un scor Agatston de 300 de unități sau mai mult, sau un scor peste percentila 75 pentru vârstă, sex și etnie, este un factor care indică faptul că persoana este probabil la un nivel de risc mai ridicat și ar justifica o luare în considerare puternică a terapiei cu statine și a schimbărilor intense ale stilului de viață. Alte date de la MESA indică faptul că un scor Agatston de cel puțin 100 de unități prefigurează un „nivel echivalent CHD” de risc.¹¹⁶ Datele anterioare sugerează că scorul CAC absolut este un indicator mai bun al riscului pe termen scurt decât percentilele de vârstă/sex/rasă, deși percentilele pot avea mai multă valoare pentru comunicarea riscului pe parcursul vieții.¹³¹

În timp ce progresia CAC este puternic predictivă a rezultatelor,¹³² nu este nevoie să rescanați o persoană care are un scor CAC mai mare (de exemplu, > 100), deoarece luarea deciziilor clinice probabil nu se va schimba. Este rezonabil să rescanați un pacient cu un CAC de 0 aproximativ 4 până la 5 ani mai târziu.¹³³ Cu toate acestea, la un fumător¹³⁴ sau o persoană cu diabet,¹³⁵ un scor CAC de 0 oferă mai puțină asigurare pentru o rată foarte scăzută a evenimentelor ASCVD; la acești pacienți, această constatare cu risc scăzut ar trebui să fie susținută de alte informații clinice și trebuie luată în considerare rescansarea după un interval mai scurt.

În cele din urmă, criteriile de utilizare adecvate și unele ghiduri au declarat că este rezonabil să se facă o ETT sau o imagistică de perfuzie miocardică (MPI) de stres la persoanele asimptomatice cu scoruri CAC ridicate (> 400) dacă intenționează să se angajeze într-o activitate fizică intensă; acest lucru poate ajuta la excluderea bolii obstructive de grad înalt. Ghidurile anterioare AHA au declarat, de asemenea, că diabeticii asimptomatice cu un scor CAC mai mare de 400 pot fi luați în considerare pentru MPI de stres pentru o evaluare mai avansată a riscului cardiovascular (recomandarea IIb).⁹ Cu toate acestea, toți pacienții cu ateroscleroză coronariană subclinică avansată ar trebui să fie supuși unui stil de viață agresiv și a unui management farmacologic al factorilor lor de risc.

Angiografie coronariană computerizată

O limitare a scorului CAC (obținut prin CT fără contrast) este că nu poate identifica plăci necalcificate sau stenoze coronare. Poate identifica doar *pacientul vulnerabil*, nu leziunea vulnerabilă, deși valoarea unei astfel de abordări bazate pe placă

rămâne discutabilă. Astfel, CTA coronariană (efectuată cu contrast intravenos [IV]) poate părea inițial a fi un instrument de screening atractiv, având în vedere că poate evalua ateroscleroza coronariană și anatomia cu o acuratețe rezonabilă,¹³⁶ caracterizează caracteristicile leziunilor plăcilor cu risc ridicat,¹³⁷ și adăugați informații de prognostic atât la factorii de risc tradiționali, cât și la scorul CAC, cel puțin pentru pacienții simptomatici.¹³⁸ Cu toate acestea, în acest moment, rolul CTA coronarian este cel mai bine servit pentru a evalua pacienții simptomatici cu CHD cunoscută sau suspectată, deoarece valoarea aditivă dincolo de CAC la pacienții asimptomatici nu a fost demonstrată. Într-un registru mare de peste 7500 de persoane fără durere toracică sau CHD cunoscută care au suferit CTA coronariană, a existat o valoare prognostică incrementală foarte mică adăugată de CTA coronariană față de modelele de predicție care au încorporat CAC și factorii de risc Framingham; îmbunătățirile incrementale ale statisticii C și ale indicelui net de reclasificare conferite de CTA coronarian de 0,03 și, respectiv, 0,09 au fost mici.¹⁰⁸

Deși prevalența aterosclerozei coronariene oculte la indivizii asimptomatici nu este neobișnuită (22% într-un studiu au avut plăci aterosclerotice, cu 5% având stenoze semnificative), prognosticul pe termen scurt pentru acești pacienți este încă destul de bun.^{139 - 140} Un studiu anterior care a evaluat screeningul coronarian CTA la pacienții asimptomatici din Coreea de Sud, în comparație cu un grup de control care nu a avut screening, a constatat că rezultatele anormale ale testelor au fost predictive pentru utilizarea crescută a medicamentelor preventive, cum ar fi aspirina și statinele, dar au condus, de asemenea, la utilizarea crescută a testelor invazive, fără nicio diferență în ratele de evenimente ASCVD la 18 luni.¹⁴¹

Preocupările cu privire la riscurile radiațiilor ionizante (deși acestea sunt în scădere în timp cu protocoalele moderne), riscurile de expunere la contrast IV, constatări incidente mai mari față de CT fără contrast pentru scorul CAC și costurile (atât directe, cât și în aval) limitează utilizarea acestuia ca instrument de screening în acest moment. Ghidurile ACC/AHA din 2010 nu au recomandat CTA coronarian pentru screening-ul individului asimptomatic (clasa III).⁹

Grosimea Intima-Media carotidiană

Grosimea intima-media carotidiană (cIMT) evaluată prin ultrasunete în modul B este o altă măsură surrogat a sarcinii aterosclerotice.¹⁴² Are multe caracteristici atractive pentru un instrument de screening în comparație cu CAC, inclusiv lipsa radiațiilor, capacitatea de a detecta plăci necalcificate și capacitatea de a detecta scleroza aterosclerotică chiar și la adulții mai tineri.¹⁴³ Cu toate acestea, o analiză anterioară de la MESA a constatat că CAC este un predictor substanțial mai bun al evenimentelor ASCVD decât cIMT.¹⁴⁴

O problemă importantă care limitează evaluarea cIMT este că, în cadrul studiilor, există o variație substanțială a modului în care este raportat cIMT, inclusiv numărul și locația segmentelor carotide evaluate (adică, artera carotidă comună, artera carotidă internă sau bulbul carotidian), care măsurători au fost raportate (adică grosimea medie sau maximă, medie a mediei sau medie a maximului) și dacă evaluarea plăcii cIM a fost inclusă. Măsurarea peretelui îndepărtat al arterei carotide comune pare a fi cea mai fiabilă metodă de evaluare a cIMT.¹⁴⁵ În 2008, grupul de experți ASE a stabilit linii directoare cu privire la modul în care ar trebui să fie măsurat cIMT.¹⁴²

Deși unele studii au constatat că cIMT a fost un predictor al evenimentelor viitoare de CHD,^{146, 147} multe altele nu au reușit să arate că cIMT a adăugat informații de prognostic peste - evaluarea tradițională a factorilor de risc folosind instrumente precum scorul de risc Framingham.^{148 - 149} O revizuire

sistematică anterioară și o meta-analiză a concluzionat că adăugarea cIMT nu a îmbunătățit puțin performanța modelelor tradiționale de predicție a riscului ASCVD.¹⁵⁰ Astfel, din cauza lipsei unei valori predictive incrementale convingătoare dincolo de modelele tradiționale ale factorilor de risc, ghidurile ACC/AHA din 2013 nu au recomandat utilizarea de rutină a cIMT pentru screeningul adulților asimptomatici pentru evaluarea riscului ASCVD.

Există câteva avertismente la această recomandare. Măsurarea cIMT din artera carotidă internă poate fi mai predictivă decât artera carotidă comună, dar este mai greu de efectuat cu precizie. ¹⁵¹ Important este că evaluarea plăcii carotide în momentul ecografiei se adaugă la randamentul prognostic, în special pentru predicția accidentului vascular cerebral. ¹⁵², ¹⁵³ Placa este mai probabil să reprezinte zone definite de ateroscleroză decât hipertrofia medială. Astfel, în comparație cu cIMT, placa carotidiană are o asociere mai puternică cu ASCVD și nu este recomandat să se măsoare singur cIMT fără a lua în considerare și placa. ¹⁵⁴ În timp ce CAC s-a dovedit a fi superioară plăcii carotide pentru predicția evenimentelor totale de ASCVD, CAC și placa carotidiană au funcționat în mod similar pentru predicția accidentelor vasculare cerebrale și a atacurilor ischemice tranzitorii. ¹⁵³

Spre deosebire de ghidurile AHA/ACC din 2013, ghidurile ESC din 2012 au fost mai favorabile în ceea ce privește utilizarea cIMT împreună cu placa carotidiană pentru stratificarea riscului la adultul asimptomatic cu risc moderat de ASCVD (recomandare clasa IIa). ¹¹ Cu toate acestea, studiul MESA bazat pe populație a constatat că atât evaluarea cIMT scăzută, cât și absența plăcii carotide au fost inferioare CAC pentru „derisking” (adică, deplasarea riscului ASCVD în jos). ¹²⁴

În ceea ce privește ecografia carotidiană pentru detectarea bolii obstructive a arterei carotide (adică, stenoza), USPSTF a recomandat, de asemenea, împotriva screening-ului pentru stenoza carotidiană asimptomatică în populația generală fără antecedente de atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral sau simptome neurologice. ¹⁵⁵

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate

CRP este un marker al inflamației și este asociat cu sindromul metabolic. Într-o cohortă de femei aparent sănătoase, hs-CRP a fost un predictor mai bun al riscului de eveniment ASCVD decât LDL-C și a adăugat informații de prognostic modelelor bazate pe factorii de risc tradiționali. ¹⁵⁶ Rezultatele din Justificarea utilizării statinelor în prevenirea primară: un studiu de intervenție care evaluează Rosuvastatin (JUPITER) susțin utilizarea statinelor la adulții în vârstă cu Hs-CRP crescut mai mare sau egal cu 2 mg/L și LDL-C mai mic de 130 mg/dL. ¹⁵⁷ Orientările de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013 precizează că o valoare a hs-CRP mai mare sau egală cu 2 mg/L ar putea fi utilizată pentru a revizui estimarea riscului în sus, atunci când riscul este incert. ¹⁰ Pe de altă parte, ghidurile ESC au oferit doar o aprobare slabă pentru hs-CRP (recomandare clasa IIb) pentru evaluarea ulterioară a riscului în rândul adulților asimptomatici cu risc moderat de ASCVD și au recomandat împotriva măsurării hs-CRP la adulții cu risc scăzut și ridicat pentru a evalua riscul de ASCVD pe 10 ani (recomandare clasa III). ¹¹

Mai multe probleme ne limitează entuziasmul pentru evaluarea de rutină a riscurilor cu hs-CRP. Este un predictor de risc inferior comparativ cu CAC, ¹¹⁶, ¹⁴⁸ este strâns legat de alte trăsături ale sindromului metabolic și suferă de aceeași lipsă de dovezi RCT ca toate celelalte teste. Deoarece JUPITER nu a înscris participanții cu niveluri normale de hs-CRP, ¹⁵⁸ acest studiu nu oferă dovezi care să susțină măsurarea hs-CRP pentru screening. Hs-CRP scăzut nu oferă aceeași valoare de deriscare ca cea obținută cu un CAC de 0. ¹¹⁶, ¹²⁴ Astfel, spre deosebire de evaluarea riscului cu scanarea CAC, screening-ul cu hs-CRP duce la un tratament mai general și o potrivire mai puțin precisă a tratamentului cu riscul.

Indicele gleză-brahial

Boala arterială periferică asimptomatică (PAD) este foarte răspândită la adulții în vârstă. Pe baza datelor NHANES din

1999-2004, se estimează că mai mult de 12% dintre adulții cu vârsta peste 60 de ani și 23% dintre adulții cu vârsta peste 70 de ani au un ABI mai mic de 0,9. ¹⁵⁹ Un ABI scăzut nu este doar o măsură a PAD, ci un marker al aterosclerozei generalizate. ¹⁶⁰

În comparație cu cei fără PAD, indivizii asimptomatici cu PAD au rate mai mari de mortalitate vasculară și de toate cauzele, ¹⁶¹ rate similare cu cele cu PAD simptomatică. ¹⁶² Aproximativ 1 din 5 pacienți cu PAD suferă de infarct miocardic, accident vascular cerebral, spitalizare pentru un eveniment ASCVD sau deces prin ASCVD în fiecare an. Astfel, pacienții cu PAD asimptomatică reprezintă un grup cu risc ridicat, care justifică o intervenție preventivă agresivă.

Meta-analizele anterioare au arătat că adăugarea ABI la scorul de risc Framingham ar putea îmbunătăți predicția riscului cardiovascular, ducând la reclasificarea categoriilor de risc și modificarea recomandării de tratament la aproximativ 19% dintre bărbați și 36% dintre femei. ¹⁶³ Orientările de risc ACC/AHA din 2013 recomandă că prezența unui ABI mai mic de 0,9 ar putea fi, de asemenea, utilizată pentru a revizui estimarea riscului într-o categorie superioară. ¹⁰ Totuși, similar cu hs-CRP, ABI se compară nefavorabil cu CAC, cu o discriminare inferioară și reclasificare a riscului ¹⁴⁸ și nu oferă același potențial de eliminare a riscurilor. ¹²⁴ Mai mult, ABI anormal este rar la un pacient asimptomatic fără antecedente de diabet și/sau fumat de țigară. ¹⁴⁸ În revizuirea lor sistematică, USPSTF a concluzionat că nu există dovezi actuale suficiente cu privire la echilibrul dintre beneficiile și daunele screening-ului pentru PAD cu ABI pentru evaluarea riscului ASCVD în rândul populațiilor neselectate. ¹⁶⁴

Troponină de înaltă sensibilitate

Troponinele cardiace T și I sunt biomarkeri bine stabiliți ai leziunii miocardice și sunt utilizați clinic pentru a ghida diagnosticul și managementul pacienților suspecți de a avea sindroame coronariene acute. Cu toate acestea, nivelurile crescute se pot datora leziunilor cardiace asociate cu boala cardiacă structurală cronică, mai degrabă decât din ischemia acută, mai ales când nivelurile rămân în general consistente pe termen scurt. ¹⁶⁵ Noile teste de înaltă sensibilitate au extins rolul troponinei ca marker de prognostic chiar și în rândul indivizilor asimptomatici fără suspекtare de sindrom coronarian acut.

Creșterile de troponine cardiace cu sensibilitate ridicată, chiar și în rândul celor fără ASCVD clinic cunoscut, sunt asociate cu risc crescut de incidente coronariene coronariene și evenimente de insuficiență cardiacă. ¹⁶⁶ O revizuire sistematică recentă a 21 de studii de cohortă prospective bazate pe comunitate, care au implicat aproape 65.000 de pacienți, a constatat că un nivel crescut de troponină cardiacă a fost asociat cu o aproape triplă a riscului de mortalitate de toate cauzele și de ASCVD în rândul persoanelor asimptomatice. ¹⁶⁷ Astfel, deși în prezent nu este măsurat în mod obișnuit în practica clinică la individul asimptomatic, are și potențialul ca instrument de screening pentru perfecționarea predicției riscului.

Cu toate acestea, sunt necesare lucrări suplimentare pentru a determina dacă riscul în exces asociat cu troponina cardiacă crescută este modificabil cu intensificarea terapiei preventive. ¹⁶⁷ În RCT de prevenire primară JUPITER, deși troponina I de înaltă sensibilitate a fost asociată cu risc crescut de evenimente vasculare și mortalitate, beneficiile rosuvastatinei pentru reducerea evenimentelor ASCVD au fost similare în toate categoriile inițiale de troponine cu sensibilitate ridicată; astfel, cei cu niveluri mai mari de troponine nu au beneficiat mai mult de terapia cu statine decât cei cu niveluri mai mici de troponine. ¹⁶⁸ Mai mult, în Investigația de revascularizare a angioplastiei bypass 2 Diabet (BARI-2D) RCT la pacienții cu CHD stabilă și

diabet zaharat, în timp ce din nou o troponină de înaltă sensibilitate

a fost asociat cu un risc mai mare de evenimente ASCVD, nu a identificat un grup de pacienți care au beneficiat mai mult de revascularizarea coronariană precoce în comparație cu terapia medicală în monoterapie.¹⁶⁹ Prin urmare, modul de gestionare diferit al pacienților pe baza identificării unei troponine de înaltă sensibilitate este incert și, prin urmare, limitează utilitatea acestui biomarker ca instrument de screening în acest moment. Orientările de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013 nu au oferit nicio aprobare pentru sau împotriva troponinei cardiace de înaltă sensibilitate ca marker pentru a ghida evaluarea riscului.

Screening pentru CAD în grupuri asimptomatice, dar cu risc ridicat

Orientările de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013 nu au furnizat recomandări cu privire la utilitatea imagistică în subpopulațiile cu risc ridicat.¹⁰ Acest lucru este în contrast cu ghidurile ACC/AHA din 2010 pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici, care au oferit o recomandare de clasa IIb pentru MPI de stres pentru adulții asimptomatici cu diabet zaharat sau antecedente familiale de CHD.⁹

Diabet

Riscul în diabet este eterogen, iar diabetul nu mai este considerat un echivalent al riscului de CHD, așa cum a fost cazul în ghidurile anterioare pentru scăderea lipidelor. Riscul diabetului zaharat variază în funcție de vârsta de debut, durată, severitate și prezența sau absența factorilor de risc metabolici însoțitori.¹⁷⁰

Detectarea ischemiei la diabetici asimptomatici (DIAD) a fost un studiu multicentric randomizat care a evaluat dacă screeningul pacienților asimptomatici cu diabet zaharat cu teste nucleare de stres a afectat rezultatele;¹⁷¹ 1123 de participanți cu diabet zaharat de tip 2 și fără simptome de CAD au fost repartizați aleatoriu la MPI cu radionuclid de stres cu adenosină sau fără MPI. Nu au fost oferite sfaturi detaliate cu privire la necesitatea unei modificări mai agresive a factorilor de risc pentru a gestiona rezultatele MPI anormale ale stresului. În ansamblu, ratele evenimentelor auto diac au fost scăzute și, probabil, acest grup de diabetici a fost mai sănătos decât o populație generală cu diabet. Ratele evenimentelor nu au fost reduse semnificativ prin screening-ul MPI pentru ischemia miocardică peste 4,8 ani.

Similar cu ETT, stresul MPI identifică, în general, doar -stenozele care limitează fluxul și **aproximativ două treimi** din evenimentele de sindrom coronarian acut provin din leziuni care nu limitează fluxul. Este posibil, totuși, ca orice ischemie miocardică indusă de stres să fie legată de boala microcirculației coronare și vasoconstricția arterei coronare din cauza disfuncției endoteliale.¹⁷²⁻¹⁷³ Orice strategie de screening trebuie să fie cuplată cu o strategie preventivă eficientă îndreptată spre gestionarea rezultatelor anormale ale testelor; o astfel de strategie ar trebui să implice un management mai agresiv al factorilor de risc prin utilizarea adecvată a medicamentelor pentru optimizarea lipidelor și a tensiunii arteriale, precum și a obiceiurilor alimentare și de exerciții fizice.

În timp ce MPI de stres oferă o evaluare funcțională a ischemiei, CTA coronariană, așa cum a fost descris anterior, poate identifica anatomia coronariană, inclusiv prezența stenozei care nu limitează fluxul datorată plăcilor aterosclerotice calcificate, necalcificate și mixte. Studiul FACTOR-64 a fost un RCT care a implicat 45 de clinici dintr-un singur sistem de sănătate (Intermountain Healthcare, UT) care a înrolat 900 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 cu o durată de cel puțin 3 până la 5 ani și fără simptome de CAD.¹⁷⁴ Participanții au fost randomizați la screeningul CHD cu CTA coronarian

versus îngrijirea standard a diabetului, pe baza ghidurilor naționale. Au fost recomandate ținte standard versus agresive de reducere a factorilor de risc pe baza constatărilor CTA coronariene.

Utilizarea CTA coronariană pentru screening-ul pentru CHD nu a redus semnificativ obiectivul principal compozit al -mortalității pentru orice cauză, IM nonfatal sau anginei instabile care necesită spitalizare la 4 ani în această populație de pacienți diabetici asimptomatici, deși rata reală a evenimentelor a fost mult mai mică decât se anticipase. În timp ce estimarea punctuală pentru obiectivul principal a fost în concordanță cu un risc cu 20% mai mic în grupul CTA coronarian, studiul nu a fost suficient de puternic pentru a determina dacă acest lucru se datorează întâmplării sau utilizării CTA pentru a ghida deciziile de management.

Deși CTA coronariană poate oferi informații atât despre placa calcificată, cât și necalcificată și poate determina amploarea stenozei, un scor simplu CAC fără contrast ar putea fi suficient pentru stratificarea riscului la pacienții diabetici. Riscul de mortalitate pentru toate cauzele la diabetici crește proporțional cu severitatea scorului CAC; diabeticii cu un scor CAC de 0 (până la 40% dintre indivizii asimptomatici cu diabet zaharat) au un risc scăzut de deces pe termen scurt, similar cu cei nediabetici cu un CAC 0.¹⁷⁵ Ghidurile AHA din 2010 anterioare au declarat că la adulții asimptomatici cu diabet zaharat de 40 de ani sau peste, măsurarea CAC este rezonabilă pentru evaluarea riscului ASCVD (recomandare clasa IIa).

În rezumat, dovezile disponibile nu susțin screening-ul cu MPI sau CTA coronarian la pacienții diabetici asimptomatici. De remarcat, atât DIAD, cât și FACTOR-64 au inclus diabetici cu risc scăzut și, prin urmare, rolul screening-ului la diabeticii cu risc mai mare este încă incert. Indiferent de astfel de teste, orientările privind colesterolul din 2013 identifică diabeticii ca un grup care, în general, necesită tratament cu o statină de intensitate moderată până la mare, împreună cu modificarea intensivă a stilului de viață.¹⁴ Deoarece MESA a arătat că în rândul persoanelor cu CAC = 0, diabetul nu a crescut riscul de evenimente adverse pe termen scurt, CAC ar putea fi util în rafinarea riscului la diabetici care ezită să înceapă măsuri farmacologice agresive, cum ar fi terapia cu aspirină și statine sau care intenționează tratamentul cu dublă terapie pentru scăderea lipidemiei. Cu toate acestea, după cum s-a menționat, perioada de garanție și nivelul de asigurare pentru un CAC = 0 este mai puțin în rândul pacienților diabetici decât al pacienților nediabetici.¹³⁵ Pacienții cu diabet zaharat pot fi luați în considerare pentru o nouă scanare într-un interval mai scurt, dacă există încă incertitudine cu privire la riscul lor de ASCVD.

Istoric familial de boală coronariană prematură

După cum s-a descris anterior, un istoric familial de CHD prematur ar putea fi utilizat, conform ghidurilor de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013, pentru a revizui categoria de risc în sus. Dar persoanele cu antecedente familiale de CHD prematură beneficiază de imagistica de stres? Un studiu a evaluat 1287 de frați asimptomatici ai pacienților care au avut CHD prematură la vârsta mai mică de 60 de ani, care au fost supuși unui screening al factorilor de risc și testări de efort pe banda rulantă cu MPI și au fost urmăriți pentru evenimentele CHD timp de până la 25 de ani.¹⁷⁶ Studiul a constatat că, în timp ce ischemia inductibilă prin stres MPI a fost asociată cu un prognostic mai rău, frații de sex masculin cu teste negative aveau încă un risc relativ ridicat de ASCVD, sugerând că frații de sex masculin cu vârsta peste 40 de ani ar trebui să fie luați în considerare pentru terapia farmacologică de prevenție primară agresivă, indiferent de rezultatele MPI de stres. Pentru femei, prezența ischemiei inductibile a fost, de asemenea, asociată cu



riscul, dar prevalența ischemiei a fost suficient de scăzută încât MPI stresul de rutină nu părea să fie justificat.

Datele din studiul MESA au constatat că CAC la pacienții asimptomatici cu antecedente familiale de CHD prematură a fost un predictor puternic al riscului crescut atât absolut cât și relativ de ASCVD, în timp ce cIMT nu a fost.³⁶ Aproape jumătate dintre persoanele cu antecedente familiale de CHD prematură au avut un CAC de 0, cu o rată scăzută a evenimentelor absolute și, prin urmare, ar putea avea un beneficiu net considerabil mai mic de la terapia cu aspirină și statine. Aceste date sugerează că nu toată lumea cu antecedente familiale de CHD prematură trebuie să fie ridicată la o categorie cu risc mai mare. Ar trebui luată în considerare încrederea în raportarea istoricului familial, iar utilizarea CAC este, de asemenea, probabil să fie utilă pentru a rafina riscul în această populație, deși poate că această restratificare a riscului cu CAC funcționează mai bine pentru un pacient de vârstă mijlocie sau mai în vârstă decât un pacient mai tânăr.¹⁷⁷

Sportivi competitivi

După introducerea unui program de screening athletic de pregătire în Italia (mai întâi cu examen fizic și ECG, apoi ecocardiografie, dacă este necesar), incidența morții subite cardiace la sportivi a scăzut.¹⁷⁸ Bolile care sunt testate la acești sportivi tineri nu sunt, în general, ASCVD, ci mai degrabă cardiomiopatii moștenite, cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică sau cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept sau, ocazional, originea arterei coronare anomalie.

ESC a aprobat în mod oficial inițiativele de screening ale sportivilor de competiție cu ECG.¹⁷⁹ În schimb, în Statele Unite, AHA nu aprobă screening-ul de rutină obligatoriu cu ECG în rândul sportivilor de competiție cu un examen cardiovascular normal și fără simptome cardiace.¹⁸⁰ Preocupările citate au fost riscul unor constatări fals pozitive care ar putea duce la teste suplimentare și anxietate și/sau descalificare inutile, costul implementării unui astfel de program de screening în masă și prevalența scăzută a bolii în această populație. În mod similar, ASE nu aprobă screeningul ecocardiografic de rutină pentru sportivii care participă la sporturi de competiție și care au rezultate normale la examenul cardio-vascular.⁸⁹ Rolul screening-ului cardiovascular al sportivilor probabil sănătoși rămâne extrem de controversat, având în vedere ratele în general scăzute de moarte subită cardiacă la această populație.

Conectarea screening-ului cu deciziile managementului

Testele de screening, prin ele însele, nu pot îmbunătăți prognosticul pacienților. Pentru a îmbunătăți îngrijirea pacientului, acestea trebuie să fie legate de decizii terapeutice mai precise bazate pe risc. Prin urmare, niciunul dintre instrumentele de evaluare a riscurilor de mai sus nu ar trebui să fie efectuat dacă deciziile de management nu vor fi modificate de rezultatele testelor.

ABC-urile managementului riscului ASCVD

Toți furnizorii de asistență medicală ar trebui să participe la crearea unui mediu mai sănătos pentru inima pentru prevenirea primordială susținută la nivelul populației. Incorporarea recomandărilor din numeroasele documente ghid ACC/AHA, canadiene și europene este destul de dificilă pentru clinicieni. Utilizarea unei abordări „ABCDE” (Tabelul 29.5)¹⁸¹ poate integra cele mai recente ghiduri cardiovasculare,¹⁰ să sprijine aderarea clinicianului la îngrijirea bazată pe ghiduri și să promoveze participarea la Million Hearts Initiative,¹⁸² obiectivul AHA 2020,⁶⁶ și ținta 25 x 25; fiecare dintre aceste programe are ca scop reducerea accidentelor vasculare cerebrale și atacurilor de cord și promovarea sănătății în următorul

deceniu.

În secțiunile precedente ale acestui capitol, am discutat în detaliu primul „A” – Evaluarea riscului. Aceasta începe cu o evaluare globală a riscului, cu utilizarea selectivă a instrumentelor suplimentare de stratificare a riscului pentru a rafina riscul atunci când riscul este incert. Cuantificarea aterosclerozei subclinice poate oferi clinicianului și pacientului o vedere integrată a expunerii la factorii de risc. În acest moment însă, CAC este probabil singurul marker de risc care îmbunătățește semnificativ discriminarea și calibrarea și reclasifică substanțial riscul dincolo de estimarea tradițională a riscului.¹⁴⁸

Prezentăm terapia antiplachetă și managementul colesterolului în continuare, deoarece utilizarea aspirinei și a statinelor de mare intensitate sunt în general recomandate atunci când scorurile CAC sunt mari. Abordăm managementul tensiunii arteriale, țigări, dietă, diabet și exerciții fizice în Tabelul 29.5.

Terapia antiagregant plachetar

Utilizarea aspirinei în prevenirea primară

Aspirina poate reduce riscul de evenimente aterotrombotice la pacienții cu risc ridicat, dar are prețul unui risc crescut de sângerare. Datele privind utilizarea aspirinei în prevenția primară sunt echivoce. În Antithrombotic Trialists' Collaboration, a fost făcută o analiză a 95.456 de subiecți în 6 studii clinice. Tratamentul cu aspirină a fost asociat cu o mică reducere a evenimentelor vasculare grave (0,51% vs 0,57% pe an; $p = 0,0001$), dar aceasta a fost însoțită de o ușoară creștere a ratei sângerărilor extracraniene și gastrointestinale majore (0,10% vs 0,07% pe an; $p < 0,00,0$).¹⁸³ De la această publicație din 2009, alte studii au pus sub semnul întrebării valoarea aspirinei în prevenția primară.¹⁸⁴⁻¹⁸⁵

Găsirea unui echilibru adecvat între un risc crescut de sângerare cu aspirina și prevenirea evenimentelor ASCVD este o zonă de cercetare activă. Ghidurile anterioare privind aspirina recomandau aspirina dacă riscul pe 10 ani de deces prin IM/CHD a fost de cel puțin 10% și beneficiul potențial depășește riscul de sângerare. Cu toate acestea, ghidurile de prevenire din 2013 nu mai recomandă utilizarea scorului de risc Framingham modificat ATP III, care a fost utilizat pentru a estima riscul de deces prin MI/CHD; în schimb, algoritmul pe care clinicienii sunt încurajați să-l folosească acum este același pentru eligibilitatea pentru statine (ecuațiile de cohortă cumulate), care estimează riscul de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral.

Rămâne de văzut dacă viitoarele recomandări ACC/AHA - susțin un prag de risc de 10% de MI/CVA pentru eligibilitatea pentru aspirina sau nu. De remarcat, un proiect de recomandare din 2015 al USPSTF a recomandat în general (cu o recomandare de grad B) terapia cu aspirina pentru prevenirea primară a ASCVD și a cancerului colorectal pentru adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani, cu un risc de ASCVD de 10% sau mai mare pe 10 ani, care nu prezintă un risc crescut de sângerare folosind ecuațiile combinate.¹⁸⁶ USPSTF a aprobat, de asemenea, deși cu o recomandare de grad C puțin mai slabă, utilizarea aspirinei pentru prevenirea primară pentru adulții cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani cu un risc de ASCVD de 10% sau mai mare la 10 ani, care nu prezintă un risc crescut de sângerare.

O analiză interesantă a lui Miedema et al. a analizat potențialul punctajului CAC pentru a ghida utilizarea aspirinei în prevenția primară.¹¹⁹ Ei au studiat 4220 de subiecți care nu sufereau de diabet și au calculat numărul necesar pentru tratare aplicând o reducere relativă a CHD de 18% la ratele de evenimente observate și au comparat acele estimări cu un număr

V

de 5 ani necesar pentru a vătăma pe baza riscului de sângerare majoră raportat într-o meta-analiză mare a aspirinei. Ei au concluzionat că participanții cu un CAC de 100 sau mai mare au avut estimări favorabile de risc/beneficiu pentru utilizarea aspirinei, în timp ce participanții fără CAC ar primi probabil un rău net de la aspirina.

TABLE 29.5 ABCDEs for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Prevention*

ABCDE COMPONENT	RECOMMENDATION
A Assess risk	Assess for ASCVD risk factors at least every 4 to 6 years beginning at age 20 Apply the pooled cohort equations (or similar global risk estimator) in asymptomatic adults aged 40 to 79 years old (not already on statins) to estimate 10-year risk for a first hard ASCVD event Consider selective use of CAC when risk-based treatment decisions are uncertain
A Antiplatelet therapy	Consider aspirin 81 mg/day if 50 to 69 years old and 10-year ASCVD risk > 10% if potential benefit outweighs risk of bleeding after clinician-patient risk discussion; no role for dual antiplatelet therapy
B Blood pressure	Lifestyle interventions (i.e., weight management, exercise, sodium restriction) Pharmacotherapy as needed to reach blood pressure targets BP goal: <150/90 mm Hg among older adults (> 60 years); <140/90 mm Hg for those < 60 years, with diabetes, and/or with chronic kidney disease (Recent clinical trial data indicates that a person over age 50 with a cardiac risk factor should likely strive for an SBP < 130 mm Hg)
C Cholesterol	Lifestyle changes are the major emphasis Statins recommended if within 1 of 4 statin benefit groups (per 2013 ACC/AHA lipid guidelines) ¹⁴ after clinician/patient discussion Among those not in one of the statin benefit groups or for whom a risk decision is still uncertain, statin use may be considered in the presence of one or more additional factors such as LDL-C > 160 mg/dL, family history of premature ASCVD, high lifetime risk (among younger patients where short-term ASCVD risk is low), abnormal CAC score, ABI < 0.9, and hs-CRP > 2.0 mg/L
C Cigarette/tobacco cessation	Education Assessment, counseling, pharmacotherapy 5As: Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange
D Diet and weight management	Endorse diet that is low in trans-fats, saturated fats, and sodium; emphasizes fruits, vegetables, whole grains, lean protein, and nuts; minimizes sweets and sweetened beverages Goal body mass index: 18.5 to 24.9 kg/m ² ; waist circumference: < 40 inches (men), < 35 inches (women) If weight loss needed: (1) lose 3% to 5% of body weight; (2) low-calorie diet: 1200 to 1500 kcal/day (women); 1500 to 1800 kcal/day (men); (3) energy deficit via decreased calorie intake and increased physical activity; (4) comprehensive lifestyle program; (5) weight loss maintenance
D Diabetes prevention and treatment	Prevention: lifestyle interventions; goal: normal fasting blood glucose and hemoglobin A _{1c} < 5.7% Treatment: lifestyle interventions, metformin, oral hypoglycemic, insulin; goal: hemoglobin A _{1c} < 7% if obtained without significant hypoglycemia
E Exercise	Regular aerobic physical activity; goal: 3 to 4 sessions a week, lasting on average 40 min/session involving moderate- to vigorous-intensity physical activity Education in sitting/sedentary time; goal: aim for 10,000 steps/day of walking

*High-risk: follow secondary prevention guidelines.

ABI, Ankle-brachial index; BP, blood pressure; CAC, coronary artery calcium; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure.

Pe scurt, decizia de a utiliza aspirina pentru prevenirea primară a ASCVD necesită o abordare individualizată care implică o discuție clinician-pacient asupra riscului. Acest lucru poate implica o stratificare suplimentară a riscului folosind modalități precum CAC sau biomarkeri precum hs-CRP, încorporând în același timp riscul de sângerare pentru a lua decizia dacă ar trebui recomandată terapia cu aspirina.

Colesterolul

Terapia cu statine reduce incontestabil morbiditatea și mortalitatea în rândul indivizilor de prevenție secundară și de prevenție primară cu risc moderat până la înalt.¹⁸⁷ **Orientările ACC/AHA** privind colesterolul din 2013 aprobă în mod oficial modelul de risc absolut, prin care intensitatea tratamentului cu colesterolul este direct legată de riscul absolut estimat de ASCVD.¹⁴ Au fost identificate patru grupuri de pacienți care ar beneficia de terapia cu statine; cei cu ASCVD clinic; cei cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani cu diabet zaharat și LDL-C 70 până la 189 mg/dL; cei cu LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare; și cei cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani cu LDL-C de 70 până la 189 mg/dL cu un risc estimat la 10 ani de 7,5% sau mai mare (cu dovezi moderate susțin, de asemenea, luarea în considerare a unei statine de intensitate moderată pentru cei cu risc de 5% până la < 7,5% pe 10 ani). Ghidurile recomandă, în special în acest ultim grup, ca înainte de inițierea cu statine să se desfășoare o discuție despre riscul clinician-pacient.¹⁴ Statinele au un profil de siguranță excelent, dar RCT și meta-analizele au sugerat un risc crescut de diabet cu statine, în special cu statine

de mare intensitate în rândul persoanelor cu prediabet și sindrom metabolic.¹⁸⁸ Astfel, această discuție despre risc între pacienți și medicii lor ar trebui să abordeze potențialul de reducere a riscului de ASCVD, potențialul de efecte adverse și preferințele pacientului și să încurajeze stilul de viață sănătos pentru inimă și gestionarea altor factori de risc.

Statinele ar trebui să fie agenții de modificare a lipidelor de primă linie, utilizați pentru prevenirea primară a ASCVD. Cu toate acestea, unii pacienți cu risc ridicat rămân intoleranți la statine chiar și după o reprovocare; în aceste cazuri, ar putea fi luat în considerare un agent de linia a doua cu rezultate dovedite și date de siguranță (cum ar fi ezetimibul sau inhibitorii PCSK9). Mai mult, pot exista anumite grupuri cu risc foarte ridicat, cum ar fi cele cu emie hiperlipidică familială, antecedente familiale foarte puternice de ASCVD prematur și/sau ateroscleroză subclinică avansată care ar beneficia de terapie combinată hipolipemiantă (adică, adăugarea unui al doilea agent de modificare a lipidelor pe lângă o statină maximă). Aceste decizii ar trebui luate în contextul unei discuții despre riscul clinician-pacient.

GANDURI DE CONCLUZIE PRIVIND DESCRIEREA INDIVIDULUI ASIMPTOMAT

Esențial pentru o discuție informată clinician-pacient este comunicarea celui mai precis și personalizat risc

informații. Printre indivizii care nu fac parte din grupurile de beneficii cu statine menționate mai sus sau dintre cei la care deciziile de tratament sunt incerte (adică pacientul reticent la statine sau pacienții cu factori de risc unici, cum ar fi DE sau boli autoimune), factori suplimentari pot ghida luarea deciziilor. Acestea includ un scor CAC anormal sau ABI, antecedente familiale de ASCVD prematur, Hs-CRP ridicat, nivel LDL-C de 160 mg/dL sau mai mare sau risc crescut pe parcursul vieții. Factori suplimentari care pot ajuta la evaluarea individuală a riscurilor pot fi identificați în viitor.

Cu toate acestea, mulți clinicieni și pacienți pot descoperi în continuare că aceste linii directe conduc la un tratament mai agresiv decât sunt confortabili, în special la pacienții cu un LDL-C mai mic de 100 mg/dL. Toată farmacoterapia este asociată cu costul, precum și cu o anumită dezutilitate, cum ar fi povara administrării zilnice a unui medicament și potențiale efecte secundare. În loc să se apropie de o strategie bazată pe vârstă pentru tratarea aproape a tuturor, evaluarea individuală a riscurilor poate oferi oportunitatea de a se angaja într-o discuție mai sofisticată centrată pe pacient, unde preferințele pacientului, riscurile medicale concurente, polifarmacia și dezutilitatea luării medicamentelor pot fi, de asemenea, luate în considerare. Cu toate acestea, rămân multe întrebări, inclusiv cum și când să încorporeze măsurile individualizate de evaluare a riscului, cum să includă cel mai bine evaluările riscului pe parcursul vieții și dacă luarea deciziilor de tratament (adică, inițierea sau titrarea statinelor) pe baza acestor măsuri poate îmbunătăți rezultatele.

În practica noastră clinică, recomandăm abordarea ABCDE ca o modalitate de a oferi o metodă organizațională consecventă și cuprinzătoare pentru redactarea notelor bazate pe șablon și gestionarea riscului cardiovascular personalizat pentru fiecare pacient. Este potrivit ca primul pas al abordării noastre să fie „A: Evaluarea riscului”. Ca punct de plecare, susținem screeningul cu factori de risc tradiționali ASCVD și aplicarea ecuațiilor de cohortă grupate (la adulți asimptomatici cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani, care nu sunt deja tratați cu statină) și îmbrățișăm conceptul de discuție privind riscul clinician-pacient. Atunci când deciziile de tratament bazate pe riscuri rămân incerte, ceea ce este obișnuit la cei cu un risc estimat de ASCVD de 5% până la 15%, pot fi luate în considerare alte instrumente pentru a ajuta la rafinarea evaluării individuale a riscurilor. Considerăm că dovezile actuale susțin utilizarea selectivă a CAC ca cel mai bun instrument pentru stratificarea ulterioară a riscului. Din nou, nu există niciun rol în screening dacă testul selectat nu schimbă strategiile de management. Discuții suplimentare cu pacienți despre „A: Terapia antiplachetă”, „B: Managementul tensiunii arteriale”, „C: Managementul colesterolului”, „C: Renunțarea la fumat”, „D: Dietă”, „D: Prevenirea sau managementul diabetului” și „E: Exercițiul” provin direct din recomandările ghidului și evaluarea personalizată a riscurilor. ¹⁸¹

Implicarea pacientului într-o discuție privind riscurile recunoaște importanța autonomiei pacientului și valoarea luării deciziilor în comun în îngrijirea centrată pe pacient. Beneficiile potențiale ale unei atenții adecvate acordate discuțiilor despre riscul clinician-pacient includ o relație mai puternică medic-pacient, un angajament crescut al pacientului și o mai mare aderență la planul de tratament.

Referințe

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS și colab.: Actualizarea statisticilor pentru boli de inimă și accident vascular cerebral-2015: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 131:e29-e322, 2015.
- Robinson JG, Gidding SS: Vindecarea aterosclerozei ar trebui să fie următorul obiectiv major de prevenire cardiovasculară, *J Am Coll Cardiol* 63:2779-2785, 2014.
- Rose G: Indivizi bolnavi și populații bolnave, *Int J Epidemiol* 14:32-38, 1985.
- Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al.: Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16:541-549, 2009.
- Wilson JMG, Jungner G: *Principles and Practice of Screening for Disease*, Geneva, 1968, Organizația Mondială a Sănătății.
- Lauer MS: Pseudoboala, următoarea mare epidemie în ateroscleroza coronariană? Comentariu la „Impactul rezultatelor angiografiei computerizate coronariene asupra comportamentului pacientului și medicului într-o populație cu risc scăzut”, *Arch Intern Med* 171:1268-1269, 2011.
- Chou R: Grupul operativ de îngrijire de înaltă valoare al Colegiului American al Medicilor. Screeningul cardiac cu electrocardiografie, ecocardiografie de stres sau imagistica de perfuzie miocardică: sfaturi pentru îngrijire de mare valoare de la Colegiul American al Medicilor, *Ann Intern Med* 162:438-447, 2015.
- US Preventive Services Task Force: Utilizarea factorilor de risc netradiționali în evaluarea riscului de boală coronariană: US Preventive Services Task Force Declarație de recomandare, *Ann Intern Med* 151:474-482, 2009.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al.: 2010 Ghidul ACCF/AHA pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici: un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii pentru Ghid de practică, *J Am Coll Cardiol* 56:e50-e103, 2010.
- Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, și colab.: 2013 ACC/AHA guideline on the evaluation of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129:S49-S73, 2014.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și de experți invitați), *Eur Heart J* 33:1635-1701, 2012.
- Pletcher MJ, Pignone M, Earnshaw S și colab.: Utilizarea scorului de calcii al arterei coronare pentru a ghida terapia cu statine: o analiză cost-eficacitate, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7:276-284, 2014.
- Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al.: O strategie de polipilulă pentru a îmbunătăți aderența: rezultate din proiectul FOCUS, *J Am Coll Cardiol* 64:2071-2082, 2014.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 ACC/AHA ghid privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 129:S1-S45, 2014.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N și colab.: Dezvoltarea și validarea algoritmilor îmbunătățiți pentru evaluarea riscului cardiovascular global la femei: scorul de risc Reynolds, *JAMA* 297:61120619, 2007.
- Ridker PM, Paynter NP, Rifai N și colab.: Proteina C-reactivă și istoricul parental îmbunătățesc predicția globală a riscului cardiovascular: scorul de risc Reynolds pentru bărbați, *Circulation* 118:2243-2251, 2008.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y și colab.: Derivarea și validarea QRISK, un nou scor de risc de boală cardiovasculară pentru Regatul Unit: studiu prospectiv de cohortă deschisă *BMJ* 335:136, 2007.
- Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H și colab.: Adăugarea deprinderii sociale și a istoricului familial la evaluarea riscului cardiovascular: scorul ASSIGN de la Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC), *Heart* 93:172-176, 2007.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H: Schemă simplă de punctare pentru calcularea riscului de evenimente coronariene acute pe baza urmării pe 10 ani a studiului prospectiv cardiovascular Munster (PROCAM), *Circulation* 105:310-315, 2002.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP și colab.: Estimarea riscului de zece ani de boli cardiovasculare fatale în Europa: proiectul SCORE, *Eur Heart J* 24:987-1003, 2003.
- Asociația Europeană pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară, Reiner Z, Catapano AL, și colab.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *Eur Heart J* 9218176-321811817.
- Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, și colab.: Discuție privind riscul clinician-pacient pentru prevenirea bolilor cardiovasculare aterosclerotice: importanța implementării Ghidurilor ACC/AHA din 2013, *J Am Coll Cardiol* 65:1361-1368, 2015.
- <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/175/utilizarea-statinei-la-adulti-preventive-medication>
- Araújo F, Gouvêas C, Fontes F și colab.: Tendințe în bolile cardiovasculare și mortalitatea prin cancer în 45 de țări de pe cinci continente (1980-2010), *Eur J Prev Cardiol* 21:1004-1017, 2014.
- Krumholz HM, Normand SL, Wang Y: Tendințe în spitalizări și rezultate pentru boala cardiovasculară acută și accident vascular cerebral, 1999-2011, *Circulation* 130:966-975, 2014.
- Cook NR, Ridker PM: O perspectivă suplimentară asupra calculatorului de risc cardiovascular: rolurile statinelor, revascularizărilor și subdeterminarea în Studiul privind sănătatea femeilor, *JAMA Intern Med* 174:1964-1971, 2014.
- DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ și colab.: O analiză a calibrării și a discriminării între scorurile multiple de risc cardiovascular într-o cohortă multiethnică modernă, *Ann Intern Med* 162:266-275, 2015.
- McEvoy JW, Diamond GA, Detrano RC și colab.: Riscul și fizica predicției clinice, *Am J Cardiol* 113:1429-1435, 2014.
- Yeboah J, Polonsky TS, Young R, și colab.: Utilitatea markerilor de risc netradiționali la indivizi ineligibili pentru terapia cu statine conform ghidurilor privind colesterolul Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association din 2013, *Circulation* 132:916-922, 2015.
- Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino Sr RB și colab.: Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample, *N Engl J Med* 370:1422-1431, 2014.
- Blaha MJ, Dardari ZA, Blumenthal RS și colab.: Noul grup „risc intermediar”: o analiză comparativă a noilor linii directe de evaluare a riscurilor ACC/AHA din 2013 versus ghidurile anterioare la bărbați, *Atherosclerosis* 237:1-4, 2014.
- Blaha MJ, Feldman DJ, Nasir K: Calcii arterelor coronare și condiția fizică - cei mai buni doi predictorii ai supraviețuirii pe termen lung, *Atherosclerosis* 234:93-94, 2014.
- Myers RH, Kiely DK, Cupples LA și colab.: Istoricul parental este un factor de risc independent pentru boala coronariană: studiul Framingham, *Am Rev J* 120:963-969, 1990.
- Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM și colab.: Istoricul matern și patern al infarctului miocardic și riscul de boală cardiovasculară la bărbați și femei, *Circulation* 104:393-398, 2001.
- Kardia SL, Modell SM, Peyser PA: Abordări centrate pe familie pentru înțelegerea și prevenirea bolii coronariene, *Am J Prev Med* 24:143-151, 2003.
- Patel J, Al Rifai M, Blaha MJ, et al.: Calcii arterelor coronare îmbunătățesc evaluarea riscului la adulții cu antecedente familiale de boală coronariană prematură: rezultate din studiul multiethnic al aterosclerozei, *Circ Cardiovasc Imaging* 8:e003186, 2015.
- Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB și colab.: Boala cardiovasculară parentală ca factor de risc pentru boala cardiovasculară la adulții de vârstă mijlocie: un studiu prospectiv asupra părinților și descendenților, *JAMA* 291:2204-2211, 2004.
- Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH și colab.: Boala cardiovasculară a fraților ca factor de risc pentru boala cardiovasculară la adulții de vârstă mijlocie, *JAMA* 294:3117-3123, 2005.
- Jorde LB, Williams RR: Relația între istoricul familial de boală coronariană și variabilele de risc coronarian, *Am J Cardiol* 62:708-713, 1988.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K și colab.: Orientări bazate pe eficiență pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei 2011 actualizare: un ghid de la American Heart Association, *Circulation* 123:1243-1262, 2011.
- Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al.: Actualizarea din 2012 a ghidurilor Societății Canade de Cardiologie pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiei pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la adult, *Can J Cardiol* 29:151-167, 2013.
- Fairweather D, Frisnacho-Kiss S, Rose NR: Diferențele sexuale în bolile autoimune dintr-o perspectivă patologică, *Am J Pathol* 173:600-609, 2008.

43. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, și colab.: Incidența ridicată a evenimentelor cardiovasculare într-o cohortă de artrită reumatoidă, neexplicată de factorii tradiționali de risc cardiac, *Arthritis Rheum* 44:2737–2745, 2001.
44. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al.: Rate de incidență specifică vârstei ale infarctului miocardic și anginei la femeile cu lupus eritematos sistemic: comparație cu studiul Framingham *Am J Epidemiol* 145:408-415, 1997.
45. Salmon JE, Roman MJ: Ateroscleroza subclinică în artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic, *Am J Med* 121: S3-S8, 2008.
46. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, et al.: Duratele mai lungi ale tratamentului cu factor de necroză antitumorală sunt asociate cu un risc redus de evenimente cardiovasculare la pacienții cu artrită reumatismală, *RMD Open* 1:e000080, 2015.
47. Rich-Edwards JW: Sarcina predictivă: ce ne spun sarcinile complicate despre viitorul risc cardiovascular al mamei, *Circulation* 125:1336-1338, 2012.
48. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD și colab.: Diabet zaharat de tip 2 după diabetul gestațional: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Lancet* 373:1773-1779, 2009.
49. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T și colab.: Prevalența sindromului metabolic într-o populație daneză de femei cu diabet zaharat gestațional anterior este de trei ori mai mare decât în populația generală, *J Clin Endocrinol Metab* 90:4004-4010, 2005.
50. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A și colab.: Excesul de greutate înainte de sarcină și diabetul gestațional ca factori determinanți ai diabetului și hipertensiunii ulterioare după o urmărire de 20 de ani, *J Clin Endocrinol Metab* 95:772-778, 2010.
51. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al.: Rezumat și recomandări ale celui de-al cincilea workshop-conferință internațională privind diabetul gestațional, îngrijirea diabetului 30 (Suppl 2): S251-S260, 2007.
52. Fadl H, Magnuson A, Ostlund I și colab.: Diabet zaharat gestațional și boli cardiovasculare mai târziu: un studiu de caz-control bazat pe populație suedeză, *BJOG* 121:1530-1536, 2014.
53. Evans CS, Gooch L, Flotta D și colab.: Sistemul cardiovascular în timpul stării postpartum la femeile cu antecedente de preeclampsie, *hipertensiune arterială* 58:57-62, 2011.
54. Ahmed R, Dunford J, Mehran R și colab.: Pre-eclampsia și riscul cardiovascular viitor în rândul femeilor: o revizuire, *J Am Coll Cardiol* 63:1815-1822, 2014.
55. Ray JG, Vermegen MJ, Schull MJ și colab.: Sănătatea cardiovasculară după sindroamele placentare maternelle (CHAMPS): studiu de cohortă retrospectiv bazat pe populație, *Lancet* 366:1797-1803, 2005.
56. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD și colab.: Pre-eclampsie și risc de boli cardiovasculare și cancer în viața ulterioară: revizuire sistematică și meta-analiză, *BMJ* 335:974, 2007.
57. Selvin E, Burnett AL, Platz EA: Prevalența și factorii de risc pentru disfuncția erectilă în SUA, *Am J Med* 120:151-157, 2007.
58. Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, et al.: Severitatea disfuncției erectile ca marker de risc pentru spitalizarea bolilor cardiovasculare și mortalitatea de orice cauză: un studiu de cohortă prospectiv, *PLoS Med* 10:e1001372, 2013.
59. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G și colab.: O revizuire sistematică a asocierii dintre disfuncția erectilă și bolile cardiovasculare, *Eur Urol* 65:968-978, 2014.
60. Pastuszak AW, Hyman DA, Yadav N și colab.: Disfuncția erectilă ca marker pentru diagnosticul și intervenția bolilor cardiovasculare: o analiză a costurilor, *J Sex Med* 12:975-984, 2015.
61. Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI și colab.: Prevenirea bolilor cardiovasculare la bărbați cu disfuncție erectilă vasculară: punctul de vedere al cardiologului preventiv, *Am J Med* 129(3):251-259, 2015.
62. Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE și colab.: Ghid pentru evaluarea activității fizice: aplicații clinice și de cercetare: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 128:2259-2279, 2013.
63. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor: Participarea adulților la nivelurile recomandate de activitate fizică-Stațiile Unite, 2001 și 2003, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:1208-1212, 2005.
64. Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ, și colab.: Wging War on moderne chronic diseases: primary prevention through exercise biology, *J Appl Physiol* (1985) 88:774-787, 2000.
65. Kohl III HW, Craig CL, Lambert EV, et al.: The pandemic of physical inactivity: global action for public health, *Lancet* 380:294-305, 2012.
66. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, și colab.: Definirea și stabilirea obiectivelor naționale pentru promovarea sănătății cardiovasculare și reducerea bolilor: obiectivul de impact strategic al Asociației Americane a Inimii până în 2020 și mai departe, *Circulation* 121:586-613, 2010.
67. Same RV, Feldman DI, Shah N, et al.: Relația dintre comportamentul sedentar și riscul cardiovascular, *Curr Cardiol Rep* 18:6, 2016.
68. Owen N, Sparling PB, Healy GN și colab.: Comportament sedentar: dovezi emergente pentru un nou risc pentru sănătate, *Mayo Clin Proc* 85:1138-1141, 2010.
69. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al.: Timpul sedentar și asocierea sa cu riscul de incidență a bolii, mortalitate și spitalizare la adulți: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Ann Intern Med* 162:123-132, 2015.
70. Burke LE, Ma J, Azar KM, Bennett GG și colab.: Știința actuală privind utilizarea sănătății mobile de către consumatori pentru prevenirea bolilor cardiovasculare: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 132:1157-1213, 2015.
71. Case MA, Burwick HA, Volpp KG și colab.: Accuracy of smartphone applications and wearable devices for tracking physical activity data, *JAMA* 313:625-626, 2015.
72. Martin SS, Feldman DI, Blumenthal RS și colab.: Un studiu clinic randomizat al unei intervenții medicale automatizate pentru promovarea activității fizice, *J Am Heart Assoc* 4, 2015.
73. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC și colab.: Boala renală ca factor de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare: o declarație de la American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, *Hypertension* 42:1050-1065, 2003.
74. Briassoulis A, Bakris GL: Boala cronică de rinichi ca echivalent cu risc de boală coronariană, *Curr Cardiol Rep* 15:340, 2013.
75. Colantonio LD, Baber U, Banach M, și colab.: Ghidurile contrastante de management al colesterolului pentru adulții cu CKD, *J Am Soc Nephrol* 26:1173-1180, 2015.
76. Blaha MJ, Elasy TA: Definiții clinice ale sindromului metabolic: de ce confuzia? *Clinical Diabetes* 24:125-131, 2006.
77. Blaha MJ, Tota-Maharaj R. Sindromul metabolic: de la factorii de risc la tratament. Editorii SEed, Italia. Manual. 192 pagini. 31 mai 2012. ISBN-13: 978-8897419198 (două ediții: engleză și italiană).
78. Kannel WB, Anderson K, McGee DL și colab.: Anomaliile electrocardiografice nespecifice ca predictor al bolii coronariene: Studiul Framingham, *Am Heart J* 113:370-376, 1987.
79. Menotti A, Seccecarecia F: Constatări ale codului electrocardiografic Minnesota care prezic mortalitatea pe termen scurt la subiecți asimptomatici. Proiectul italian RIFLE Pooling (factori de risc și speranță de viață), *G Ital Cardiol* 27:40-49, 1997.
80. De Baquer D, De Backer G, Kornitzer M, și colab.: Valoarea prognostică a constatărilor ECG pentru boala totală, cardiovasculară și moartea bolii coronariene la bărbați și femei, *Heart* 80:570-577, 1998.
81. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P și colab.: Asociația anomaliilor majore și minore ECG cu evenimente de boală coronariană, *JAMA* 307:1497-1505, 2012.
82. Groenland P: Ar trebui să fie comandată electrocardiograma de repaus ca test de rutină de evaluare a riscului la adulții sănătoși asimptomatici? *JAMA* 307:1530-1531, 2012.
83. Moyer VA: US Preventive Services Task Force . Screening pentru boala coronariană cu electrocardiografie : declarația de recomandare a grupului operativ al serviciilor preventive din SUA, *Ann Intern Med* 157:512-518, 2012.
84. Michos ED, Abraham TP: Echoing the appropriate use criteria: the role of echocardiography for cardiovascular risk assessment of the asymptomatic individual, *JAMA Intern Med* 173:1598-1599, 2013.
85. Pearlman AS, Ryan T, Picard MH și colab.: Evoluția tendințelor în utilizarea ecocardiografiei: un studiu al beneficiarilor Medicare, *J Am Coll Cardiol* 49:2283-2291, 2007.
86. Sundstrom J, Lind L, Arnlöv J, și colab.: Diagnosticul ecocardiografic și electrocardiografic ale hipertrofiei ventriculare stângi prezic mortalitatea independent una de alta într-o populație de bărbați în vârstă, *Circulation* 103:2346-2351, 2001.
87. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ și colab.: Istoria naturală a disfuncției sistolice ventriculare stângi asimptomatică în comunitate, *Circulation* 108:977-982, 2003.
88. Lindekleiv H, Lochen ML, Mathiesen EB, și colab.: Screeningul ecocardiografic al populației generale și supraviețuirea pe termen lung: un studiu clinic randomizat, *JAMA Intern Med* 173:1592-1598, 2013. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCCTAISC/SCMR2/SCCTAISC/SCMR2 Appropriat criteriile de utilizare Ecocardiografie. Un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate a Colegiului American de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea pentru insuficiență cardiacă din America, Societatea de ritm cardiac, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea de Medicină de Îngrijire Critică, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară și Societatea de Resonansare Magnetică a Colegiului American de Endorsement Cardiovascular. Medici, *J Am Coll Cardiol* 57:1126-1166, 2011.
89. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, et al.: Unstable angina pectoris, *N Engl J Med* 342: 101-114, 2000.
90. Balady GJ, Arena R, Sietsema K și colab.: Ghidul clinicianului pentru testarea efortului cardiopulmonar la adulți: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 122:191-225, 2010.
91. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al.: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea la efort: articol rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (comitetul de actualizare a ghidurilor de testare la efort din 1997), *J Am Coll Cardiol* 40:1531-1540, 2002.
92. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, și colab.: Testarea toleranței la efort pentru depistarea bolilor coronariene: o revizuire sistematică pentru suportul tehnic pentru US Preventive Services Task Force, *Ann Intern Med* 140:W9-W24, 2004.
93. Davenport E, Palileo E, Krueyer W, și colab.: Screening cu ecocardiografie sau test de stres la aviatorii USAF asimptomatici — nu sunt eficiente, *J Am Coll Cardiol* 65, 2015.
94. Mora S, Redberg RF, Cui Y și colab.: Capacitatea testării efortului de a prezice decesul cardiovascular și toate cauzele la femeile asimptomatice: o urmărire de 20 de ani a studiului de prevalență a clinicilor de cercetare lipidică, *JAMA* 290:1600-1607, 2003.
95. Kodama S, Saito K, Tanaka S și colab.: Fitnessul cardiorespirator ca predictor cantitativ al mortalității pentru toate cauzele și evenimentelor cardiovasculare la bărbați și femei sănătoși: o meta-analiză, *JAMA* 301:2024-2035, 2009.
96. Ahmed HM, Al-Mallah MH, McEvoy JW și colab.: Variabile maxime de testare a efortului și supraviețuirea la 10 ani: derivarea scorului de risc de fitness din Proiectul FIT, *Mayo Clin Proc* 90:346-355, 2015.
97. Qureshi WT, Alirahayim Z, Blaha MJ, și colab.: Fitness cardiorespiratory and risk of incident atrial fibril lation: results from the Henry Ford exercise testing project (FIT), *Circulation* 131:1827-1834, 2015. Jurascsek SP, Blaha MJ, Blumenthal RS, et al. Exercise Testing) proiect, *Diabetes Care* 38:1075-1081, 2015.
98. Aladin AI, Al Rifai M, Rasool SH și colab.: Asocierea ritmului cardiac de repaus și hipertensiunii arteriale: proiectul de testare a efortului (FIT) a Spitalului Henry Ford, *Am J Hypertens* 29(2):251-257, 2015.
99. Echouffé-Tcheugui JB, Butler J, Yancy CW, et al.: Association of physical activity or fitness with incident heart failure: a systematic review and meta-analysis, *Circ Heart Fail* 8:853-861, 2015.
100. Shaya GE, Al-Mallah MH, Hung RK, et al. proiect de testare (FIT), *Mayo Clin Proc* 91(2):129-139, 2016.
101. Kokkinos PF, Holland JC, Pittaras AE, et al.: Fitness cardiorespiratory and coronary heart risk factor association in women, *J Am Coll Cardiol* 26:358-364, 1995.
102. Minder CM, Shaya GE, Michos ED, et al.: Relația dintre nivelul de activitate fizică auto-raportat, fitness și riscul cardiometabolic, *Am J Cardiol* 113:637-643, 2014.
103. Hung RK, Al-Mallah MH, Qadi MA și colab.: Fitnessul cardiorespirator atenuază riscul de evenimente cardiace adverse majore la bărbați și femeile hiperlipidemice, independent de terapia cu statine: proiectul de testare a efortului Henry Ford, *Am Heart J* 170:390-399, 2015.
104. McClelland RL, Nasir K, Budoff M și colab.: Arterial age as a function of coronary artery calcium (din Studiul Multi-Ethnic of Atherosclerosis [MESA]), *Am J Cardiol* 103:59-63, 2009.
105. Alluri K, Joshi PH, Henry TS și colab.: Scoring of coronary artery calcium scans: history, presumptions, current limits, and future directions, *Atherosclerosis* 239:109-117, 2015.
106. Cho I, Chang HJ, Sung JM și colab.: Angiografia tomografică computerizată coronariană și riscul de mortalitate pentru toate cauzele și infarct miocardic nonfatal la subiecți fără sindrom de durere toracică din Registrul CONFIRM (evaluare angiografie CT coronariană pentru rezultatele clinice: un registru internațional multicentric), *Circulație* , 1231330, 4-201330.
107. Joshi PH, Blaha MJ, Blumenthal RS și colab.: Care este rolul scoring-ului calciului în epoca - angiografiilor tomografice computerizate coronare? *J Nucl Cardiol* 19:1226-1235, 2012.
108. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW și colab.: Scorul de calciu al arterei coronare și clasificarea riscului pentru predicția bolilor coronariene, *JAMA* 303:1610-1616, 2010.
109. Nasir K, Rubin J, Blaha MJ și colab.: Interacțiunea calcificării arterei coronare și a factorilor de risc tradiționali pentru predicția mortalității de toate cauzele la indivizii asimptomatici, *Circ Cardiovasc Imaging* 5:467-473, 2012.
110. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM și colab.: Impactul calciului arterei coronare asupra evenimentelor de boală coronariană la indivizii la extremele sarcinii tradiționale a factorilor de risc: studiu multiethnic al aterosclerozei, *Eur Heart J* 35:2232-2241, 2014.
111. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, et al.: Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Am Heart J* 158:554-561, 2009.
112. Patel J, Blaha MJ, McEvoy JW, et al.: scoruri peste 1000, *J Cardiovasc Comput Tomogr* 8:26-32, 2014.
113. Blaha MJ, Blumenthal RS, Budoff MJ și colab.: Înțelegerea utilității calciului coronarian zero ca test de prognostic: o abordare bayesiană, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4:253-256, 2011.
114. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP și colab.: Asociații între proteina C reactivă, calciul arterelor coronare și evenimentele cardiovasculare: implicații pentru populația JUPITER din MESA, un studiu de cohortă bazat pe populație, *Lancet* 378:684-692, 2011.
115. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R și colab.: Dislipidemia, calciul arterei coronare și boala cardiovasculară aterosclerotică incidentă: implicații pentru terapia cu statine din studiul multiethnic al aterosclerozei, *circulație* 129:77-86, 2014.
116. Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R și colab.: Terapia cu polipilule, ateroscleroza subclinică și evenimentele cardiovasculare - implicații pentru utilizarea farmacoterapiei preventive: MESA (- Studiul multiethnic al aterosclerozei), *J Am Coll Cardiol* 63:434-443, 2014.
117. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al.: Utilizarea testării calciului arterelor coronare pentru a ghida utilizarea aspirinei pentru prevenirea primară: estimări din studiul multiethnic al aterosclerozei, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7:453-460, 2014.
118. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ și colab.: Implicații ale testării calciului arterelor coronare în rândul candidaților statine conform Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), *J Am Coll Cardiol* 66:1657-1668, 2015.
- 119.
- 120.

121. Roberts ET, Home A, Martin SS și colab.: Cost-eficiența testării calciului arterelor coronare pentru predicția riscului de boli coronariene și cardiovasculare pentru a ghida alocarea statinelor: studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), *PLoS One* 10:e0116377, 2015.
122. Valenti V, O'Hartaigh B, Heo R și colab.: O perioadă de garanție de 15 ani pentru persoanele asimptomatice fără calcii din artera coronariană: o urmărire prospectivă a 9.715 de persoane, *JACC Cardiovasc Imaging* 8:900-909, 2015.
123. Shaw LJ, Giambrone AE, Blaha MJ și colab.: Prognostic pe termen lung după testarea calcificării arterei coronare la pacienții asimptomatici: un studiu de cohortă, *Ann Intern Med* 163:14-21, 2015.
124. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, și colab.: Rolul scorului de calcii al arterei coronare de zero și alți markeri negativi de risc pentru boala cardiovasculară: studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), *Circulation* 133:849-858, 2016.
125. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M și colab.: Predicția riscului de boală coronariană pe 10 ani folosind calcii din artera coronariană și factori de risc tradiționali: derivație în MESA (Studiul multietnic al aterosclerozei) cu validare în studiul HNR (Heinz Nixdorf Recall) și DHS (Studiul *J Am Coll Cardiol* 66:1643-1653, 2015).
126. Rozanski A, Granström H, Shaw LJ și colab.: Impactul scanării calciului arterei coronare asupra -factorilor de risc coronarieni și testarea în aval a studiului prospectiv randomizat EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research), *J Am Coll Cardiol* 57:1622-1631, 2012.
127. Nasir K, McClelland RL, Blumenthal RS și colab.: Calcii arterelor coronare în relație cu inițierea și continuarea medicamentelor preventive cardiovasculare: studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:228-235, 2010.
128. Horton KM, Post WS, Blumenthal RS și colab.: Prevalența constatărilor semnificative noncardiace la examenele de screening a calciului arterei coronare prin tomografie computerizată cu fascicul de electroni, *Circulation* 106:532-534, 2002.
129. <http://www.robinsca.nl/wp-content/uploads/2014/10/82355-ErasmusMC-Robinsca-Infomatiebrochure-deelnemer-Engels-def.pdf>.
130. McEvoy JW, Blaha MJ: Testarea calciului în arterele coronare: explorarea necesității unui studiu randomizat, *Circ Cardiovasc Imaging* 7:578-580, 2014.
131. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL și colab.: Calcii coronariani prezice mai bine evenimentele cu scoruri de calcii absolute luate decât percentilele vârstă-sex-rasă/etnie: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), *J Am Coll Cardiol* 53:345-352, 2009.
132. Budoff MJ, Young R, Lopez VA și colab.: Progresia calciului coronarian și evenimentele incidente de boală coronariană: MESA (Studiul multietnic al aterosclerozei), *J Am Coll Cardiol* 61:1231-1239, 2013.
133. Min JK, Lin FY, Gidgud DS și colab.: Determinanți ai conversiei coronariene a calciului în rândul pacienților cu scanare coronariană normală de calcii: care este „perioada de garanție” pentru a rămâne normal? *J Am Coll Cardiol* 55:1110-1117, 2010.
134. McEvoy JW, Blaha MJ, Rivera JJ, și colab.: Rate de mortalitate la fumători și nefumători în prezența sau absența calcificării arterei coronare, *JACC Cardiovasc Imaging* 5:1037-1045, 2012.
135. Valenti V, O'Hartaigh B, Cho I, et al.: Absence of coronary artery calcium identifică indivizi diabetici asimptomatici la risc scăzut de mortalitate pe termen scurt, dar nu pe termen lung: un studiu de urmărire de 15 ani de 9715 pacienți, *Circ Cardiovasc Imaging* 9:e003528, 2.
136. Arbab-Zadeh A, Di Carli MF, Cerci R și colab.: Precizia angiografiei tomografice computerizate și imagistica de perfuzie miocardică dobândită prin tomografie computerizată cu emisii de fotoni pentru diagnosticul bolii coronariene, *Circ Cardiovasc Imaging* 8:e003533, 2015.
137. Braunwald E: Progresul în detectarea neinvazivă a plăcilor coronariene cu risc ridicat, *J Am Coll Cardiol* 66:347-349, 2015.
138. Hou ZH, Lu B, Gao Y și colab.: Valoarea prognostică a angiografiei CT coronariene și a scorului de calcii pentru evenimentele cardiace adverse majore în ambulatoriu, *JACC Cardiovasc Imaging* 5:990-999, 2012.
139. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ și colab.: Angiografia tomografică computerizată coronariană ca instrument de screening pentru detectarea bolii coronariene oculte la indivizi asimptomatici, *J Am Coll Cardiol* 52:357-365, 2008.
140. Hulten E, Bittencourt MS, Ghoshhajra B și colab.: Valoarea prognostică incrementală a scorului de calcii al arterei coronare versus angiografia CT printre pacienții simptomatici fără boală coronariană cunoscută, *Atherosclerosis* 233:190-195, 2014.
141. McEvoy JW, Blaha MJ, Nasir K și colab.: Impactul rezultatelor angiografiei computerizate coronariene asupra comportamentului pacientului și medicului într-o populație cu risc scăzut, *Arch Intern Med* 171:1260-1268, 2011.
142. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT și colab.: Utilizarea ultrasunetelor carotide pentru a identifica bolile vasculare subclinice și a evalua riscul de boală cardiovasculară: o declarație de consens din partea americanului Societatea de Ecocardiografie Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Aprobata de Society for Vascular Medicine, *J Am Soc Echocardiogr* 21:93-111, 2008. quiz 189-190.
143. Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR și colab.: Predictorii progresiei carotidei intima-media grosime la adulții tineri: studiul inimii Bogalusa, *Stroke* 38:900-905, 2007.
144. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC și colab.: Calcificarea arterei coronare în comparație cu grosimea intima-media carotidă în predicția incidenței bolilor cardiovasculare: Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), *Arch Intern Med* 168:1333-1339, 2008.
145. Naqvi TZ, Lee MS: Grosimea carotidiană intima-media și placa în evaluarea riscului cardiovascular, *JACC Cardiovasc Imaging* 7:1025-1038, 2014.
146. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al.: Asociația incidenței bolii coronariene cu grosimea peretelui arterial carotidian și factorii de risc majori: studiul Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), 1987-1993, *Am J Epidemiol* 146:483-494, 1997.
147. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ și colab.: Grosimea intima-media carotidă comună și riscul de accident vascular cerebral și infarct miocardic: Studiul Rotterdam, *Circulation* 96:1432-1437, 1997.
148. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS și colab.: Comparație a markerilor de risc noi pentru îmbunătățirea evaluării riscului cardiovascular la persoanele cu risc intermediar, *JAMA* 308:788-795, 2012.
149. Simon A, Megnien JL, Chironi G: Valoarea grosimii carotidei intima-media pentru prezicerea riscului cardiovascular, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:182-185, 2010.
150. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, et al.: Grosimea intima-media carotidiană pentru -evaluarea riscului cardiovascular: revizuire sistematică și meta-analiză, *Atherosclerosis* 228:1-11, 2013.
151. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al.: Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events, *N Engl J Med* 365:213-221, 2011.
152. Nambi V, Chambless L, He M, și colab.: Grosimea intima-media a arterei carotide comune este la fel de bună ca grosimea intima-media carotidă a tuturor segmentelor de arteră carotidă în îmbunătățirea predicției riscului de boală coronariană în studiul Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), *Eur Heart J* 33:183-1920, .
153. Gepner AD, Young R, Delaney JA și colab.: Comparație între prezența calciului în arterele coronare, prezența plăcii carotide și grosimea intima-media carotidiană pentru predicția bolilor cardiovasculare în studiul multietnic al aterosclerozei, *Circ Cardiovasc Imaging* 8, 2015.
154. Nambi V, Brunner G, Ballantyne CM: Ultrasunetele în predicția riscului cardiovascular: nu uitați de placă! *J Am Heart Assoc* 2:e000180, 2013.
155. LeFevre ML: US Preventive Services Task Force. Screening pentru stenoza asimptomatică a arterei carotide : declarația de recomandare a grupului operativ al serviciilor preventive din SUA, *Ann Intern Med* 161:356-362, 2014.
156. Ridker PM, Rifai N, Rose L și colab.: Comparația nivelurilor de colesterol C-reactiv și lipoproteină cu densitate joasă în predicția primelor evenimente cardiovasculare, *N Engl J Med* 347:1557-1565, 2002.
157. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA și colab.: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteină C-reactivă crescută, *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008.
158. Kim J, McEvoy JW, Nasir K și colab.: Revizuirea critică a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate și a calciului arterei coronare pentru ghidarea alocării statinelor: comparație directă a JUPITER și St. Francis Heart Trials, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7:315-322, 2014.
159. Osthege Y, Paulose-Ram R, Dillon CF și colab.: Prevalența bolii arteriale periferice și a factorilor de risc la persoanele cu vârsta de 60 de ani și peste: date din Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției 1999-2004, *J Am Geriatr Soc* 55:583-589, 2007.
160. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA și colab.: Indexul gleznei-braț ca marker al aterosclerozei în Studiul de sănătate cardiovasculară. Grupul de cercetare colaborativ Cardiovascular Heart Study (CHS), *Circulation* 88:837-845, 1993.
161. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE și colab.: Boala ocluzivă arterială periferică asimptomatică a prezis morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară într-un studiu de urmărire de 7 ani, *J Clin Epidemiol* 57:294-300, 2004.
162. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D și colab.: Mortalitatea și morbiditatea vasculară la adulții în vârstă cu boală arterială periferică asimptomatică versus simptomatică, *Circulation* 120:2053-2061, 2009.
163. Ankle Brahmial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD și colab.: Indexul gleznei brahmial combinat cu scorul de risc Framingham pentru a prezice evenimentele cardiovasculare și mortalitatea: o meta-analiză, *JAMA* 300:197-208, 2008.
164. Moyer VA: US Preventive Services Task Force. Screening pentru boala arterială periferică și evaluarea riscului de boli cardiovasculare cu indicii glezne-brahmial la adulți: declarația de recomandare a grupului operativ de servicii preventive din SUA, *Ann Intern Med* 159:342-348, 2013.
165. Jaffe AS: Urmărirea troponinei: cât de jos poți să cobori dacă poți vedea creșterea? *J Am Coll Cardiol* 48:1763-1764, 2006.
166. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA și colab.: Troponina T cardiacă măsurată printr-un test extrem de sensibil prezice boala coronariană, insuficiența cardiacă și mortalitatea în Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități, *Circulation* 123:1367-1376, 2011.
167. Sze J, Mooney J, Barzi F, et al.: Troponina cardiacă și relația sa cu rezultatele cardiovasculare în populațiile comunitare - o revizuire sistematică și meta-analiză, *Heart Lung Circ* 25 (3): 217-228, 2015.
168. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ și colab.: Troponina cardiacă de înaltă sensibilitate și peptida natriuretică de tip B ca predictorii ai evenimentelor vasculare în prevenirea primară: impactul terapiei cu statine, *Circulation* 131:1851-1860, 2015.
169. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, și colab.: Troponina și evenimentele cardiace în boala cardiacă ischemică stabilă și diabet, *N Engl J Med* 373:610-620, 2015.
170. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra riscului de boli cardiovasculare și a mortalității de toate cauzele la bărbații în vârstă: influența vârstei la debut, durata diabetului și factorii de risc stabiliți și noi, *Arch Intern Med* 171:404-410, 2011.
171. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA și colab.: Rezultate cardiace după screening-ul pentru boala coronariană asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: studiul DIAD: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 301:1547-1555, 2009.
172. Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, et al.: Detecting occult coronary disease in a high-risk asimptomatic population, *Circulation* 107:702-707, 2003.
173. Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, și colab.: Comparație a imagistică a perfuziei miocardice a calciului coronarian și a stresului la frații aparent sănătoși ai persoanelor cu boală coronariană prematură, *Am J Cardiol* 97:328-333, 2006.
174. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA și colab.: Efectul screening-ului pentru boala coronariană folosind angiografia CT asupra mortalității și evenimentelor cardiace la pacienții cu risc ridicat cu diabet: studiul clinic randomizat FACTOR-64, *JAMA* 312:2234-2243, 2014.
175. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS și colab.: Valoarea prognostică a screeningului de calcii al arterei coronare la subiecții cu și fără diabet, *J Am Coll Cardiol* 43:1663-1669, 2004.
176. Kral BG, Becker LC, Vaidya D și colab.: Ischemie miocardică tăcută și rezultate pe termen lung ale bolii coronariene la persoane aparent sănătoase din familii cu boală cardiacă ischemică cu debut precoce, *Eur Heart J* 32:2766-2772, 2011.
177. Knapper JT, Khosla F, Blaha MJ și colab.: Scorul de calcii coronarian pentru predicția mortalității pe termen lung la pacienții cu și fără antecedente familiale de boală coronariană, *Heart* , 2015.
178. Corrado D, Basso C, Pavei A, et al.: Tendințe în moartea subită cardiovasculară la tinerii sportivi de competiție după implementarea unui program de screening de pregătire, *JAMA* 296:1593-1601, 2006.
179. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH și colab.: Screeningul pre-participare cardiovascular al tinerilor sportivi de competiție pentru prevenirea morții subite: propunere pentru un protocol european comun. Declarație de consens a grupului de studii de cardiologie sportivă a grupului de lucru de reabilitare cardiacă și fiziologie a exercițiului și a grupului de lucru de boli miocardice și pericardice al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 26:516-524, 2005.
180. Maron BJ, Levine BD, Washington RL și colab.: Recomandări de eligibilitate și descalificare pentru sportivi de competiție cu anomalii cardiovasculare: Task Force 2: screening de pregătire pentru boli cardiovasculare la sportivi de competiție: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie, *Circulație* 132:e267-2027267-e.
181. Kohli P, Whelton SP, Hsu S și colab.: Ghidul clinicianului pentru ABC-urile actualizate ale prevenirii bolilor cardiovasculare, *J Am Heart Assoc* 3:e001098, 2014.
182. Frieden TR, Berwick DM: Inițiativa „milioane de inimii”—prevenirea atacurilor de cord și a accidentelor vasculare cerebrale, *N Engl J Med* 365:e27, 2011.
183. Colaborarea Antitrombotică Trialists (ATT), Baigent C, Blackwell L și colab.: Aspirina în prevenirea primară și secundară a bolilor vasculare: meta-analiză colaborativă a datelor participanților individuali din studiile randomizate, *Lancet* 373:1849-1860, 2009.
184. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T și colab.: Aspirina cu doze mici pentru prevenirea primară a evenimentelor aterosclerotice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 300: 2134-2141, 2008.
185. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC și colab.: Aspirina pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare într-o populație generală examinată pentru un indice gleznă brahmial scăzut: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 303:841-848, 2010.
186. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer> .
187. Colesterol Treatment Trialists Collaborative, Mihaylova B, Emberson J, et al.: Efectele scăderii -colesterolului LDL cu statine la persoanele cu risc scăzut de boală vasculară: meta-analiză a datelor individuale din 27 de studii randomizate, *Lancet* 380:581-590, 2012.
188. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS: Efecte non-cardiovasculare asociate cu statinele, *BMJ* 349: g3743, 2014.
189. Blaha MJ, Gluckman T, Blumenthal RS: Capitolul 1-Cardiologie preventivă: trecut, prezent și viitor. În: Blumenthal RS, Wong N, Foody D, editori. Cardiologie preventivă: un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald. 2011: [Capitolul 1].
190. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al.: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease al Societății Europene de Cardiologie, *Eur Heart J* 34:2949-3003, 2013.
191. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al.: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories, *Circulation* 97:1837-1847, 1998.
192. D'Agostino Sr RB, Vasan RS, Pencina MJ și colab.: Profil general de risc cardiovascular pentru utilizare în îngrijirea primară: Studiul Framingham Heart, *Circulation* 117:743-753, 2008.
193. Grupul de experți privind detectarea și tratarea colesterolului crescut în sânge la adulți: rezumatul celui de-al treilea raport al grupului de experți al Programului național de educație pentru colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți (Comitetul de tratament pentru adulți).



INTRODUCERE, 479

MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC, 479

Diabet zaharat, 479

Hipertensiune arterială, 480

Dislipidemie, 481

Renunțarea la fumat, 482

Factori de risc pentru stilul de viață, 483

Factori psihologici, 485

TERAPIA FARMACOLOGICĂ OPTIMĂ, 485

Agenți antiplachetari, 485 p -

Blocante, 485

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine), 485

Inhibitori ai reninei-angiotensinei Sistem, 485

ADDITIONAL PREVENTIVE STRATEGIES, 486

Cardiac Rehabilitation, 486
Vaccinations, 486

CONCLUSIONS, 486

REFERENCES, 486

INTRODUCERE

În ultimele decenii, s-au făcut progrese mari în reducerea morbidității și mortalității cauzate de bolile de inimă. În ciuda acestui fapt, ratele bolii coronariene (CAD) rămân inacceptabil ridicate. CAD este cea mai mare cauză de mortalitate în Statele Unite ¹ și prevenirea morbidității și mortalității cauzate de CAD cronică rămâne o prioritate de vârf. Obiectivul prevenirii primare a CAD este acela de a preveni apariția evenimentelor cardiace la indivizii asimptomatici. Subiectul acestui capitol este prevenirea secundară, ale cărei obiective sunt prevenirea progresiei CAD și prevenirea recidivei evenimentelor coronariene. Persoanele cu un eveniment cardiac anterior au un risc crescut de a avea un eveniment viitor de peste 20 de ori în comparație cu persoanele fără boală cardiovasculară anterioară (BCV). ² În studiile clinice de prevenție secundară, mai mult de 80% din mortalitate apare din cauze cardiovasculare. ³ Prin urmare, cu prevenția secundară, mult mai puțini pacienți trebuie tratați pentru a salva o viață sau pentru a preveni un eveniment clinic în comparație cu strategiile de prevenire primară. Obiectivele prevenției secundare pot fi plasate în linii mari în una din două categorii: (1) pentru a preveni morbiditatea și mortalitatea din cauza evenimentelor cardiovasculare și (2) pentru a îmbunătăți calitatea vieții și bunăstarea. Prevenția secundară eficientă implică: (1) managementul factorilor de risc, (2) terapie farmacologică optimă și (3) strategii preventive adecvate (Fig. 30.1). Acest capitol va trece în revistă medicamentele și strategiile actuale pentru prevenirea secundară. Cu fiecare recomandare, puterea bazei de dovezi din spatele recomandării va fi dată ca „nivel de dovezi (LOE)”. LOE-urile includ:

- LOE A, indicând mai multe studii de înaltă calitate cu - rezultate consistente sau un studiu multicentric mare, de înaltă calitate;
- LOE B, indicând un studiu de înaltă calitate sau mai multe studii de calitate moderată;
- LOE C, indicând opinia expertului.

MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC

Aceiași factori de risc care contribuie la dezvoltarea inițială a aterosclerozei contribuie, de asemenea, la progresia acesteia. Există dovezi impresionante că modificarea factorului de risc (caseta 30.1) este eficientă în prevenirea evenimentelor cardiace recurente. ⁴ O analiză a lui Capewell și colab. a fost întreprins pentru a determina cât de mult din scăderea mortalității cauzate de CAD în perioada 1980-2000 ar putea fi explicată prin îmbunătățiri ale intervențiilor și cât de mult ar putea fi explicată prin modificări ale factorilor de risc cardiovascular. ⁵ Studiul a

estimat că aproximativ 47% din această scădere a mortalității a fost atribuită intervențiilor îmbunătățite și terapiilor medicale, în timp ce aproximativ 44% a fost atribuită îmbunătățirii factorilor de risc majori. Aceste date evidențiază rolul important jucat de modificarea factorilor de risc în prevenirea evenimentelor cardiovasculare.

Cu toate acestea, în ciuda dovezilor clare privind beneficiul modificării factorilor de risc pentru prevenția secundară, nivelul de control al factorilor de risc în practica clinică a fost dezamăgitor. ⁶⁻⁹ Factorii de risc care par să aibă cel mai mare impact asupra prevenției secundare a CAD sunt diabetul zaharat, hipertensiunea, dislipidemia și fumatul.

Diabet zaharat

Este larg recunoscut faptul că diabetul este un factor de risc cardiovascular semnificativ, fiind asociat cu CAD accelerată și mai severă (vezi capitolul 24). Deși diabetul zaharat de tip 1 și tip 2 au multe diferențe în ceea ce privește esisul patogenului, vârsta de debut și strategiile de scădere a glicemiei, ambele tipuri sunt asociate cu rate de evenimente cardiovasculare mult crescute. ¹⁰⁻¹²

Deoarece unul dintre caracteristicile diabetului zaharat este nivelul crescut de glucoză și pentru că studiile epidemiologice anterioare au arătat o asociere între nivelurile scăzute de glucoză și evenimentele cardiovasculare reduse, ¹³ Scăderea intensivă a glicemiei a fost postulată a avea un efect benefic asupra prevenției secundare a CAD. Cu toate acestea, în ciuda dovezilor epidemiologice, studiile clinice controlate randomizate care evaluează scăderea intensivă a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat pentru a reduce evenimentele cardiovasculare nu au fost convingătoare. Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) ¹⁴ a arătat că o strategie de control intensiv al glicemiei (hemoglobină glicată [HbA1c] < 6% față de un obiectiv între 7% și 7,9%) nu a redus obiectivul primar, care a fost un compus de evenimente cardiovasculare fatale și nefatale. În plus, medicamentele pentru controlul intensiv al glicemiei au fost adesea asociate cu evenimente cardiovasculare crescute, în special evenimente de insuficiență cardiacă. Într-o meta-analiză care include

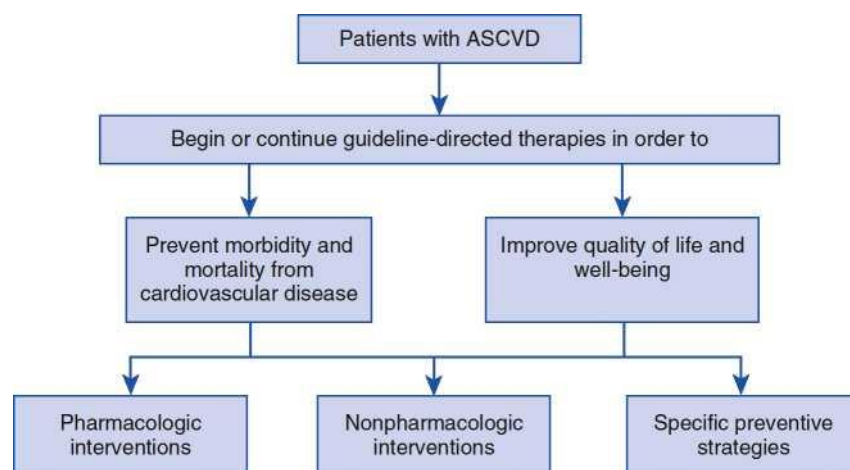


FIG. 30.1 Effective secondary prevention involves pharmacologic interventions, nonpharmacologic interventions, and specific preventive strategies. ASCVD, Atherosclerotic cardiovascular disease.

CASETA 30.1 Strategii de prevenire secundară

STRATEGII FARMACOLOGICE	STRATEGII NEFARMACOLOGICE
<ul style="list-style-type: none"> • Agenți antiplachetari • β-Blocante • HMG Co-A reductază inhibitori (statine) • ACE-I sau BRA 	<ul style="list-style-type: none"> • Renunțarea la fumat (cu asistență) • Gestionarea greutății • Dieta mediteraneană • Finalizarea programului de reabilitare cardiacă • Activitatea fizică

ACE-I, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocanți ai receptorilor de angiotensină; Inhibitori ai HMG Co-A reductazei, inhibitori ai 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimei A reductazei (statine).

date din 14 studii și 95.502 pacienți, ¹⁵ Medicamentele sau strategiile de scădere a glicemiei au fost asociate cu o creștere în greutate de 1,7 kg și un risc crescut de insuficiență cardiacă în comparație cu îngrijirea standard (risc relativ [RR] 1,14, interval de încredere [IC] 95% 1,01-1,30; $p = 0,041$).

Dintre medicamentele orale pentru scăderea glicemiei disponibile în prezent, metformina este probabil cea mai studiată. În Studiul Prospectiv de Diabet al Regatului Unit (UKPDS), pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat au fost randomizați la o strategie de control intensiv al glicemiei care a inclus metformină față de îngrijirea obișnuită. ¹⁶ În timp ce scăderea glicemiei nu a avut un efect semnificativ asupra complicațiilor cardiovasculare în studiul general, a existat o reducere cu 16% (care nu a fost semnificativă statistic, $p = 0,052$) a riscului de infarct miocardic (IM) fatal sau nefatal și moarte subită în brațul cu metformină. Recomandarea actuală - din 2012 din partea Fundației Americane de Cardiologie (ACCF)/Asociația Americană a Inimii (AHA) Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă (SIHD) recomandă ca pacienții cu boală cardiacă ischemică (IHD) și diabet zaharat să fie tratați cu un obiectiv HbA1c mai mic decât BLOE: 7%. ¹⁷ Aceste linii directe mai precizează în mod specific că medicamentul rosiglitazonă nu trebuie inițiat la pacienții cu SIHD (LOE: C).

O nouă clasă potențial promițătoare de agenți hipoglicemici orali este clasa de inhibitori ai cotransportatorului sodiu/glucoză 2 (SGLT2). În stările fiziologice normale, glucoza este filtrată din sânge de către rinichi, dar este apoi „recuperată” în fluxul sanguin prin reabsorbția renală a glucozei (care a fost postulată a fi o adaptare evolutivă menită să păstreze energiile). SGLT2

renal este exprimat în tubul proximal și responsabil pentru majoritatea (> 90%) reabsorbției glucozei prin transportul activ al glucozei (în fața unui gradient de concentrație) prin cuplarea acesteia cu transportul descendent al sodiului (Na^+). Când SGLT2 este inhibat, se recuperează mai puțină glucoză și se excretă mai mult Na^+ . ¹⁸ Pentru pacienții hipertensivi cu diabet, acești agenți au demonstrat un beneficiu suplimentar al reducerii tensiunii arteriale (TA) în comparație cu placebo prin pierderea renală de sodiu. ¹⁹

Procesul EMPA Reg 2015 ²⁰ au prezentat rezultate benefice cu inhibitorul SGLT2 empagliflozin. Studiul EMPA Reg a implicat 7020 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și risc cardiovascular ridicat, care, pe lângă îngrijire standard, au fost randomizați pentru a primi empagliflozin sau placebo. Persoanele randomizate la empagliflozin au avut o rată mai mică a rezultatelor cardiovasculare compozite primare și a decesului din orice cauză decât pacienții randomizați la placebo.

Hipertensiune arterială

Mai multe studii randomizate controlate au demonstrat că tratarea hipertensiunii reduce evenimentele cardiovasculare la pacienții cu și fără IHD cunoscută, chiar și la persoanele hipertensive foarte vârstnice. ²¹⁻²⁴ Acest lucru nu a fost controversat. Totuși, ceea ce a fost controversat este obiectivul optim al tensiunii arteriale pentru a obține acest beneficiu. În timp ce este larg acceptat că tensiunea arterială crescută este un factor de risc semnificativ, tensiunea arterială excesiv de scăzută este, de asemenea, îngrijorătoare, în special la pacienții cu CAD cunoscut. Conform fenomenului curbei J, o scădere excesivă a TA diastolică poate afecta perfuzia coronariană, ducând la evenimente cardiovasculare adverse. ²⁵⁻²⁷ Pentru a găsi relația dintre TA în timpul tratamentului și rezultatele cardiovasculare la pacienții cu CAD, studiul revizuit J-curve a evaluat 10 001 de pacienți cu CAD în Trial Treating to New Targets. Cercetătorii au descoperit o relație neliniară între TA și evenimentele BCV, cu un risc mai mare de BCV la TA mai scăzute (110-120/60-70 mm Hg). Evenimentele adverse care au fost mai mari cu TA mai scăzute au fost mortalitatea pentru toate cauzele, mortalitatea cardiovasculară, IM nonfatal și angina pectorală. Dimpotrivă, rezultatele accidentului vascular cerebral au fost reduse cu TA mai scăzute. ²⁸ Într-o altă analiză post-hoc recentă a datelor

din 22.576 de pacienți cu hipertensiune arterială și CAD studiat în Studiul Internațional Verapamil-Trandolapril (INVEST), relația dintre TA și rezultatul primar al mortalității de toate cauzele și IM total s-a dovedit a fi în formă de J, în special pentru TA diastolică, cu un nadir la 119/84 mm Hg. Pentru rezultatul accidentului vascular cerebral, anchetatorii nu au găsit o curbă J.²⁹ Cu toate acestea, alți investigatori observă că nu există dovezi de rău în tratarea TA până la un nivel de 115/75 mm Hg.³⁰ Liniile directe ale Colegiului American de Cardiologie (ACC)/AHA SIHD din 2012 recomandă un obiectiv de TA sub 140/90 mm Hg (LOE: A).¹⁷

Cu toate acestea, de când aceste linii directe au fost lansate, un nou studiu sugerează că un obiectiv mai scăzut al TA va oferi rezultate și mai bune pentru pacienții cu risc cardiovascular ridicat.³¹ Studiul de intervenție a tensiunii arteriale sistolice (SPRINT) a randomizat 9361 de pacienți cu risc cardiovascular ridicat (61% cu un scor Framingham de 10 ani de risc BCV > 15%, 20% cu BCV, 28% cu boală cronică de rinichi și 28% mai în vârstă de 75 de ani) fie într-un braț standard de tratament BP, fie într-un braț de tratament intensiv BP. Un total de 4678 de pacienți au fost repartizați la brațul intensiv cu o TA sistolică obiectiv mai mică de 120 mm Hg, iar 4683 au fost alocați brațului de tratament standard cu o TA sistolică obiectiv mai mică de 140 mm Hg. Participanții au fost urmăriți în medie 3,2 ani înainte ca procesul să fie încheiat prematur din cauza beneficiului. Cercetătorii au descoperit o reducere cu 25% a rezultatului primar (un compus de IM, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și mortalitate totală) și o reducere cu 27% a mortalității de toate cauzele în rândul participanților care au fost randomizați la obiectivul TA sistolică mai intensă de mai puțin de 120 mm Hg, în comparație cu participanții cu un scop standard de tratament cu 140 mm Hg.

De notat, au existat mai multe efecte secundare asociate cu un control mai strict al TA în SPRINT. Ratele evenimentelor adverse grave de hipotensiune arterială, sincopă, anomalii electrolitice și leziuni renale acute au fost mai mari în grupul cu tratament intensiv decât în grupul cu tratament standard. Un avertisment important este că SPRINT a fost un studiu deschis, adică nu a fost orbit. În plus, pacienții cu diabet zaharat sau cu accident vascular cerebral anterior au fost excluși din acest studiu, astfel încât aceste rezultate ar putea să nu fie generalizabile la aceste populații. În sfârșit, profilul de risc crescut observat în SPRINT a fost în mare măsură determinat de înaintarea în vârstă și de boala cronică de rinichi. În pofida acestor abateri, dovezile actuale sugerează că, la pacienții cu CAD, un obiectiv de TA sistolică mai mic de 120 mm Hg se poate îmbunătăți. În concordanță cu aceste constatări, o meta-analiză din 2015 realizată de Ettehad și colab. a analizat 123 de studii cu 613, 815 participanți și a ajuns la concluzii similare.³² Acești cercetători au descoperit că pentru fiecare scădere cu 10 mm Hg a TA sistolică a existat o reducere semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare majore (RR 0,80, IC 95% 0,77-0,83), boală coronariană (0,83, 0,78-0,88), accident vascular cerebral (0,73, 0,78-0,88), insuficiență cardiacă (0,73, 0,78), și insuficiență cardiacă (0,67-0,78) și o reducere semnificativă cu 13% a mortalității de toate cauzele (0,87, 0,84-0,91). Anchetatorii au concluzionat că există „un sprijin puternic pentru scăderea tensiunii arteriale până la tensiuni arteriale sistolice mai mici de 130 mm Hg”.³²

La pacienții cu hipertensiune arterială și CAD cronică, majoritatea vor necesita o combinație de medicamente, inclusiv un diuretic de tip tiazidic, pentru a obține un control optim al TA. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I) pot, de asemenea, îmbunătăți rezultatele la pacienții cu CAD, în special

la cei cu antecedente de IM, disfuncție ventriculară stângă (LV), boală renală cronică (IRC) sau diabet zaharat. Blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) pot îmbunătăți rezultatele la aceleași grupuri de pacienți, dar ar trebui evitați în asociere cu ACE-I din cauza creșterii evenimentelor adverse grave cu această combinație. **p** -Blocantele îmbunătățesc rezultatele la anumite populații, cum ar fi pacienții cu angină pectorală, antecedente de IM sau disfuncție VS. Antagoniștii aldosteronului îmbunătățesc rezultatele la pacienții cu disfuncție VS și insuficiență cardiacă, iar antagoniștii de calciu pot fi utili în tratamentul anginei.

Dislipidemie

Dislipidemia este un factor de risc puternic pentru boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD). În 2013, ACC și AHA au publicat recomandări privind gestionarea colesterolului din sânge pentru a reduce riscul de ASCVD.³³ Ca și în cazul ghidurilor anterioare privind colesterolul, aceste noi recomandări au fost scrise cu scopul de a reduce riscul de boală aterosclerotică, dar spre deosebire de recomandările anterioare, aceste ghiduri au fost scrise folosind doar baza de dovezi de cea mai înaltă calitate (studii controlate randomizate sau recenzii sistematice de înaltă calitate și meta-analize). Această bază de dovezi a fost utilizată pentru a defini în mod specific care strategii de modulare a lipidelor au fost cele mai eficiente în reducerea rezultatelor cardiovasculare dure, cum ar fi IM, accident vascular cerebral și deces cardiovascular și a concluzionat că cea mai puternică strategie, cu cea mai mare bază de dovezi, a fost terapia cu statine. Acest lucru este diferit de ghidurile anterioare, care ofereau mai multe opțiuni de farmacoterapie pentru a reduce colesterolul. Aceste linii directe au subliniat, de asemenea, că intensitatea adecvată a terapiei cu statine ar trebui să fie utilizată, intensitatea recomandată fiind definită de riscul cardiovascular al unui individ, mai degrabă decât de nivelul absolut al colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C). Aceste ghiduri definesc în continuare care pacienți sunt de așteptat să beneficieze de terapia cu statine și acestea sunt cunoscute sub denumirea de grupuri de *beneficii cu statine*. Cele patru grupuri de beneficii cu statine sunt:

1. adulți cu ASCVD stabilit clinic,
2. adulți cu LDL-C > 190 mg/dL,
3. adulți (40-75 de ani) cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 cu LDL-C de 70-189 mg/dL,
4. adulți (40-75 ani) cu > 7,5% risc de ASCVD la 10 ani cu LDL-C de 70-189 mg/dL.

La momentul redactării ghidurilor din 2013 privind colesterolul, în studiile clinice randomizate controlate nu s-a demonstrat că alte medicamente care modifică lipidele să ofere o reducere suplimentară a riscului cardiovascular, mai presus de terapia cu statine pentru prevenirea secundară, iar unele terapii au - demonstrat potențiale daune.

Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate: impactul asupra rezultatelor globale de sănătate (AIM-HIGH) a testat o strategie de adăugare a terapiei pe bază de niacină la terapia cu statine și a constatat că nu există niciun beneficiu clinic din adăugarea niacinei la simvastatină.³⁴ Mai recent, studiul Heart Protection Study 2- Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) a confirmat constatări similare cu utilizarea niacin-laropirant cu eliberare prelungită adăugată la fundalul simvastatinului 40 mg. În acest studiu a existat o creștere semnificativă a evenimentelor adverse grave, cum ar fi o incidență crescută a diabetului zaharat și a reacțiilor adverse



gastrointestinale și musculo-scheletice, cu adăugarea terapiei pe bază de niacină la terapia cu statine.³⁵ În mod similar, studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) nu a demonstrat niciun beneficiu suplimentar al adăugării fenofibratului la terapia cu statine la pacienții cu diabet.³⁶

Din moment ce aceste linii directoare au fost lansate, totuși, au fost publicate rezultatele Reducerea îmbunătățită a rezultatelor: Trial internațional Vytroin Efficacy (IMPROVE-IT).³⁷ IMPROVE-IT a arătat că combinația de simvastatină și ezetimib în comparație cu simvastatină în monoterapie a avut o reducere de 2% a riscului absolut în rezultatul cardio-vascular primar compozit la pacienții cu sindrom coronarian acut recent (SCA). Analiza subgrupurilor a arătat că beneficiile au fost cele mai mari în subgrupul de pacienți cu diabet. Având în vedere că acest studiu a durat aproximativ 7 ani, rezultatele au arătat, de asemenea, siguranța excelentă a acestei terapii combinate la pacienții cu SCA anterioră.

Ghidurile 2013 ACC/AHA pentru managementul colesterolului din sânge în Statele Unite au plecat de la o paradigmă anterioară axată pe nivelurile lipidelor, către o nouă paradigmă axată în primul rând pe riscul cardiovascular. Dimpotrivă, ghidurile europene actuale pentru gestionarea emiei hiperlipidice se bazează pe o combinație de niveluri de lipide și risc de BCV pentru a identifica adulții care au nevoie de terapie cu statine. În 2011, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS) au publicat linii directoare pentru gestionarea dislipidemiilor.³⁸ Aceste linii directoare EAS/ESC pentru dislipidemie recomandă o abordare „tratare cu grupul de risc” și clasifică pacienții în patru niveluri de risc: risc foarte ridicat, risc ridicat, risc moderat și risc scăzut. Pacienții cu risc foarte ridicat includ oricare dintre următoarele: (1) BCV documentate prin teste invazive sau neinvazive; (2) antecedente de IM, SCA, intervenție coronariană percutanată (PCI), bypass coronarian (CABG), accident vascular cerebral ischemic sau boală arterială periferică; (3) diabet zaharat tip 2 sau tip 1 cu afectare a organului țintă; (4) boală cronică de rinichi moderată până la severă (definită ca rata de filtrare glomerulară < 60 ml/min la 1,73 m²); sau (5) un SCORE de risc calculat pe 10 ani (estimare sistematică a riscului coronarian) mai mare sau egal cu 10%. **Tabelul 30.1** afișează liniile directoare ESC și ACC/AHA pentru prevenirea secundară.

O altă clasă promițătoare de agenți de scădere a colesterolului pentru prevenirea secundară a CAD este anticorpii monoclonali inhibitori de proprotein convertază subtilizină/kexină de tip 9 (PCSK9). Cei doi inhibitori PCSK9 aprobați în prezent de Food and Drug Administration (FDA) sunt alirocumab³⁹ și evolocumab,⁴⁰ care s-a dovedit a produce reduceri de LDL-C de

doi agenți, în prezent nu există un loc specific pentru utilizarea de rutină a acestor agenți în prevenția secundară, dar acești agenți pot avea, în cele din urmă, un rol în: (1) pacienții cu ASCVD sub terapie cu statine maxim tolerată cu reducere inadecvată a LDL-C, (2) pacienți cu ASCVD cu evenimente cardiovasculare recurente (CV) în timp ce sunt sub terapie cu statine maxim tolerate (3) pacienți cu statine maxim tolerate.⁴² Ghidurile subliniază, de asemenea, importanța modificărilor terapeutice pe termen lung ale stilului de viață, în plus față de terapia farmacologică.

Renunțarea la fumat

Consumul de tutun crește foarte mult riscul unui prim eveniment cardiac sau al unei recidive. Pacienții cu CAD care continuă să fumeze sunt mai susceptibili de a avea angină postinfarct⁴³ și au de două ori mai multe șanse de a suferi un IM ulterior decât cei care renunță.⁴⁴ Studiile observaționale sugerează că renunțarea la fumat va reduce riscul de mortalitate cardiovasculară cu până la 50% în anii următori;⁴⁵ astfel, renunțarea la fumat rămâne una dintre cele mai eficiente intervenții de prevenție secundară - disponibile. O revizuire sistematică din 2004 din baza de date Cochrane⁴⁶ a revizuit douăzeci de studii care au evaluat efectul renunțării la fumat asupra evenimentelor cardiace ulterioare. Această analiză a constatat că a existat o reducere cu 36% a RR a mortalității pentru pacienții care au renunțat la fumat, comparativ cu cei care au continuat să fumeze (RR 0,64, 95% CI 0,58-0,71). A existat, de asemenea, o reducere semnificativă a IM nefatale (RR 0,68, 95% CI 0,57-0,82). Autorii au concluzionat că renunțarea la fumat este asociată cu o reducere substanțială a mortalității de toate cauzele în rândul pacienților cu CHD și că această reducere cu 36% a riscului se compară favorabil cu alte strategii de prevenire secundară.

Pe lângă renunțarea la fumatul activ, evitarea expunerii la fumatul pasiv (SHS) este, de asemenea, importantă ca măsură preventivă secundară. Mai multe rapoarte, inclusiv două meta-analize separate recente din 17 și 18 studii individuale, au evaluat asocierea SHS cu bolile de inimă.⁴⁷⁻⁵⁰ Ambii au estimat că soții nefumători ai partenerilor fumători prezintă un risc crescut de boli de inimă de aproximativ 25% (95% CI 17%-32%).^{49, 50} O revizuire a șase studii care examinează asocierea dintre SHS la locul de muncă și BCV a găsit o asociere pozitivă în cinci din

TABLE 30.1 American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Dyslipidemia Management Guidelines for Secondary Prevention

ACC/AHA GUIDELINES			ESC/EAS GUIDELINES	
	Recommendation	Class of Evidence, LOE	Recommendation	Class of Evidence, LOE
Age < 75 years with clinical ASCVD without contraindications to statin therapy, drug-drug interactions, or statin intolerance	High-intensity statin therapy I, A	Very-high CV risk patients (Calculated SCORE > 10%)	Lifestyle changes and consider drug therapy irrespective of LDL-C. Specifically, in patients with MI statin therapy is recommended irrespective of LDL-C level.	Ila, A
Age > 75 years or safety concerns	Moderate-intensity statin therapy	Ila, B		

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CV, cardiovascular; EAS, European Atherosclerosis Society; ESC, European Society of Cardiology; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LOE, level of evidence.

From Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al., members of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2889-2934; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-1818.

până la 73%.^{40,41} În timp ce așteptăm studii de rezultate cu acești

cele șase studii și o relație semnificativă doză (expunere)-răspuns



între intensitatea expunerii la SHS (numărul de țigări fumate de colegii de muncă) și

riscul coronarian. ⁵¹ În cele din urmă, studiile în care ratele evenimentelor coronariene au fost evaluate în municipalitățile care au instituit interdicții complete de fumat în aer liber, înainte și după interdicțiile, au dezvăluit reduceri impresionante ale IM în câteva luni de la inițierea interdicțiilor de fumat. ⁵²⁻⁵⁴ Aceste date sugerează cu tărie că evitarea tuturor fumului din mediu este prudentă ca măsură de prevenire secundară (LOE: B). ⁵⁵⁻⁵⁸

Factori de risc pentru stilul de viață

Toți pacienții cu BC cronică trebuie consiliați cu privire la necesitatea modificării stilului de viață, inclusiv renunțarea la fumat, controlul greutății, creșterea moderației alcoolului în activitatea fizică și reducerea sodiului, împreună cu accent pe consumul crescut de fructe proaspete, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi (LOE: B).

Managementul greutății

Obezitatea este asociată cu creșterea morbidității și mortalității coronariene (vezi [capitolul 19](#)). ⁵⁹ Obezitatea este de obicei clasificată după indicele de masă corporală (IMC), care este raportat ca kg/m². ⁶⁰ IMC sub 18,5 kg/m² este considerat a fi în categoria subponderală, IMC de 18,5 până la 24,9 kg/m² este categoria de greutate normală, IMC de 25,0 până la 29,9 kg/m² este în categoria supraponderală și un IMC de 30,0 kg/m² sau mai mare este în categoria obezității. ⁶⁰ Pentru pacienții cu CAD, scăderea în greutate este indicată pentru cei clasificați ca supraponderali sau obezi. AHA recomandă măsurarea IMC la fiecare vizită la cabinet, apoi oferirea de feedback obiectiv și consiliere consecventă cu privire la strategiile de pierdere în greutate (LOE: B). ⁶¹ Menținerea greutății pe termen lung se realizează cel mai bine prin echilibrarea cheltuielilor energetice (rata metabolică bazală plus activitatea fizică) și a aportului de energie (calorii din alimente). ⁶¹ În timp ce recomandarea este menținerea IMC în categoria normală, îmbunătățirile factorilor de risc cardiac sunt frecvent observate cu o scădere în greutate chiar modestă (10% din greutatea inițială). ⁶² În timp ce s-a demonstrat că scăderea în greutate îmbunătățește factorii de risc cardiovascular, există dovezi insuficiente pentru a determina dacă scăderea în greutate reduce evenimentele cardiovasculare. Cu toate acestea, este adecvată atingerea unui IMC optim (18,5-24,9 kg/m²) și a circumferinței taliei mai mici de 40 inci (102 cm) la bărbați și mai puțin de 35 (88 cm) inci la femei.

Modificări ale dietei

Mai multe studii au examinat efectul modificărilor dietei (vezi [capitolul 18](#)) asupra pierderii în greutate și asupra factorilor de risc cardiovascular, dar mai puține studii au examinat efectele dietelor specifice asupra morbidității și mortalității CAD. Dietele recomandate în prezent se încadrează de obicei într-una din trei categorii: (1) cu conținut scăzut de carbohidrați, (2) cu conținut scăzut de grăsimi sau (3) diete de tip mediteranean. ⁶³⁻⁶⁸

S-a demonstrat că dietele sărace în carbohidrați conduc la pierderea în greutate și la îmbunătățirea unor factori de risc cardiovascular, cu toate acestea lipsesc studiile privind rezultatele cardiovasculare. Un studiu controlat randomizat recent pe 311 femei aflate în premenopauză a arătat o scădere medie mai mare în greutate la 1 an la participanții care au urmat dieta Atkins cu conținut foarte scăzut de carbohidrați (4,7 kg pierdere medie în greutate) în comparație cu persoanele care fac dietă care au folosit dieta Zone cu restricție moderată în carbohidrați (slăbire medie de 1,6 kg), ornish, 2 kg sau slăbire foarte mică (2-2 kg). ÎNVĂȚĂ (Stil de viață, exercițiu, atitudine, relații și nutriție) dieta restricționată în carbohidrați (2,6 kg pierdere în greutate în medie). ⁶⁷ Niciun studiu nu a determinat

diferențe de morbiditate, mortalitate sau rezultate cardiovasculare cu dietele sărace în carbohidrați și, de fapt, o analiză recentă a unei cohorte de femei suedeze a arătat o creștere a ratei globale de mortalitate în rândul femeilor cu proteine crescute și aport scăzut de carbohidrați. ⁶⁸

Dietele cu conținut scăzut de grăsimi limitează de obicei aportul de grăsimi pentru a obține pierderea în greutate. Dietele cu conținut scăzut de grăsimi au fost, de asemenea, evaluate ca strategii de prevenire a CAD. Un plan de dietă cu conținut scăzut de grăsimi care s-a dovedit că îmbunătățește CAD este dieta Ornish. ⁶⁹ Această dietă încorporează o dietă vegetariană cu un aport foarte scăzut de grăsimi (aproximativ 10% din totalul calorilor). Acest plan include, de asemenea, exerciții fizice, meditație, managementul stresului și renunțarea la fumat. ⁷⁰ Într-un studiu de 5 ani al programului Ornish, 48 de bărbați care au fost diagnosticați cu CAD au fost înscrși în Lifestyle Heart Trial. În acest studiu, dieta Ornish a scăzut nivelul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) cu aproximativ 20%, în timp ce nivelurile de trigliceride și lipoproteine de înaltă densitate (HDL) nu s-au schimbat. Cei care au urmat dieta Ornish au pierdut, de asemenea, o medie de 5,8 kg, comparativ cu nicio schimbare în grupul de control. La 5 ani, subiecții din brațul de intervenție au avut o scădere cu 72% a simptomelor anginoase, în timp ce grupul de control a avut o creștere cu 36% a simptomelor anginoase. ⁷¹ Perfuzia miocardică s-a îmbunătățit, de asemenea, în grupul de intervenție, la fel ca severitatea aterosclerozei prin angiografia coronariană cantitativă, cu o îmbunătățire medie a vârstei de 8%, comparativ cu o progresie de 27% în grupul de control. ⁷²

O altă dietă cu o bază puternică de dovezi este dieta mediteraneană. Dieta mediteraneană are multe interpretări diferite, dar este în general definită ca un plan de dietă care este caracteristic dietelor tradiționale din țările din sudul Mediteranei. ⁷³ Aceste diete constau din mai multe componente principale, inclusiv un consum ridicat de fructe, legume, leguminoase, cereale și cereale nerafinate; utilizarea generoasă a uleiului de măsline; consum moderat spre mare de pește; consum moderat de produse lactate (brânză și iaurt); consum moderat de vin; și consum redus de alte produse din carne, în special carne roșie. ⁷³ Studiile dietei mediteraneene au arătat îmbunătățiri asociate ale colesterolului LDL, colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL-C), proteinei C reactive și nivelurilor de insulină. ⁷⁴⁻⁷⁵ Dieta mediteraneană a fost evaluată și pentru rolul său în reducerea și prevenirea evenimentelor cardiace. Studiul inimii dietei Lyon ⁷⁶ a fost primul studiu care a demonstrat reducerea evenimentelor cardio-vasculare cu dieta mediteraneană. Acest studiu a fost un studiu controlat prospectiv randomizat pe 605 pacienți cu vârsta sub 70 de ani care au avut un IM în ultimele 6 luni. Pacienții au fost repartizați aleatoriu fie într-un grup de control care a primit doar sfaturi alimentare obișnuite, fie într-un grup care a urmat ghidurile alimentare mediteraneene. Mai exact, cel din urmă grup urma să consume mai multă pâine, legume rădăcinoase și legume verzi; să consume cel puțin o porție de fructe în fiecare zi; să manance mai mult pește și mai puțină carne roșie (înlocuită cu pasare); și să înlocuiască untul și smântâna cu un ulei de canola tartinat (care a fost furnizat de studiu și era bogat în acid gras omega-3, acid alfa linolenic). După 27 de luni, grupul cu dietă mediteraneană a avut o reducere de 73% RR a criteriului final compozit al IM fatale și nefatale. A existat, de asemenea, o reducere cu 70% a RR a mortalității totale. Obiectivele anginei, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, embolism pulmonar și tromboză venoasă profundă au fost, de asemenea, reduse semnificativ. Aceste constatări au fost independente de nivelul de colesterol, sexul sistolic BP sau



utilizarea aspirinei. Important este că s-a descoperit că aceste beneficii persistă. Un studiu de urmărire a studiului original a fost publicat 5 ani mai târziu și

CASETA 30.2 Recomandări alimentare pentru prevenirea secundară a bolii coronariene

PREVENTION

1. Acizii grași saturați reprezintă < 10% din aportul total de energie, prin înlocuirea cu acizi grași polinesaturați
2. Acizi grași trans nesaturați < 1% din aportul total de energie
3. < 5 g de sare pe zi
4. 30-45 g fibre pe zi, din produse integrale, fructe și legume
200 g de fructe pe zi (2-3 porții)
200 g de legume pe zi (2-3 porții)
5. Pește de cel puțin două ori pe săptămână, una fiind peștele gras.
Consumul de băuturi alcoolice trebuie limitat la 2 pahare pe zi (20 g/zi alcool) pentru bărbați și 1 pahar pe zi (10 g/zi alcool) pentru femeile care nu sunt însărcinate

De la membrii grupului operativ, Montalescot G, Sechtem U, et al. Orientări 2013 ESC privind managementul bolii coronariene stabile: Grupul de lucru pentru managementul bolii coronariene stabile al Societății Europene de Cardiologie. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003; Tabelul 25.

a constatat că beneficiile observate inițial au persistat. ⁷⁷ Caseta 30.2 și Tabelul 30.2 listează ghidurile dietetice recomandate și cele trei diete bazate pe dovezi.

Exercita

Mai multe studii clinice controlate au examinat beneficiile - exercițiilor aerobe (vezi [capitolul 18](#)) la pacienții cu SIHD. O revizuire sistematică și un examen de meta-analiză din 2004 au inclus 48 de studii randomizate controlate ale programelor de reabilitare bazate pe exerciții fizice la 8940 de pacienți cu IHD. ⁷⁸ Acest studiu a arătat că antrenamentul a dus la o reducere cu 20% a mortalității de orice cauză și la o reducere cu 26% a mortalității cardiace. Au existat, de asemenea, tendințe către o reducere a IM nonfatal și necesitatea procedurilor de revascularizare coronariană. Reducerea mortalității cu exerciții fizice ar putea fi explicată prin îmbunătățirea factorilor de risc cardiovasculari tradiționali, dar acest lucru nu a fost dovedit. Pe lângă exercițiile aerobice, s-a demonstrat că valoarea exercițiilor de rezistență îmbunătățește capacitatea funcțională și calitatea vieții la pacienții cu SIHD. ⁷⁹ Liniile directe 2012 ACC/AHA SIHD ¹⁷ recomandă ca toți pacienții cu SIHD să efectueze 30 până la 60 de minute de activitate aerobă de intensitate moderată, cum ar fi mersul rapid, cel puțin 5 zile și de preferință 7 zile pe săptămână (LOE: B). Acest document recomandă, de asemenea, ca pacienții să își intensifice activitățile zilnice în stilul de viață, cum ar fi mersul pe jos, grădinaritul sau munca casnică și, în plus, recomandă ca pentru toți pacienții să fie utilizată evaluarea riscurilor cu un istoric de activitate fizică și/sau un test de efort pentru a ghida prognosticul și prescrierea de exerciții (LOE: B). Nu toate ghidurile impun testarea cardiacă înainte de a recomanda exerciții unui pacient cu SIHD, dar clinicienii ar trebui să evalueze individual siguranța pacienților pentru a intra în programe de exerciții și pentru a efectua teste cardiace suplimentare dacă există întrebări sau îngrijorări cu privire la siguranța cardiacă.

Alcool

Numeroase studii epidemiologice au arătat în mod constant o relație inversă între consumul de alcool și incidența CAD. Consumul moderat de alcool (una până la două băuturi pe zi, sau 10-30 g/zi) este asociat cu un risc redus de evenimente CAD atât la populațiile de prevenire primară, cât și la cele de prevenire secundară. ⁸⁰ Până în prezent, nu au fost efectuate studii clinice controlate randomizate pentru a verifica beneficiile cardioprotective ale alcoolului. Astfel, în lipsa datelor de la

DASH	GRUP ALIMENTAR	DIMENSIUNEA PORȚIEI (PE ZI DACĂ FĂCĂ SE MENȚIONEAZĂ ALTRE)
	Cereale și produse din cereale	6-8
	Legume	4-5
	Fructe	4-5
	Lactate cu conținut scăzut de grăsimi sau	2-3
	Carne slabă, pește, pasăre	2 sau mai puțin
	Nuci, semințe, fasole	4-5 pe săptămână
	Grăsimi și uleiuri	2-3
	Dulciuri	5 sau mai puțin pe săptămână
	Sodiu	1500-2300 mg
MEDITERRA-NEAN	GRUP ALIMENTAR	DIMENSIUNEA PORȚIEI (PE ZI DACĂ FĂCĂ SE MENȚIONEAZĂ ALTRE)
	Ulei de măsline	> 4 linguri
	Nuci și alune	> 3 pe săptămână
	Fructe	> 3
	Legume	> 2
	Leguminoase	> 3 pe săptămână
	Fructe de mare/pește (în special pește gras)	> 3 pe săptămână
	Carne albă	Înlocuiește carnea roșie
	Opțional: vin la masă (doar pentru băutorii obișnuiți)	> 7 pahare pe săptămână
ORNISH	CONȚINUT NUTRIȚIONAL	
	Grăsimi	10% din totalul caloriilor pe zi
	Colesterolul	10 mg sau mai puțin pe zi
	Carbohidrați simpli/rafinati	Cu moderatie
	Produse animale	Nimic, cu excepția albușurilor de ou și a produselor lactate fără grăsimi
	Calorii	Fără restricții, cu excepția cazului pentru gestionarea greutateii
	Sodiu	Cu moderatie
	Cofeină	Doar ceai verde - maxim 2 cesti
	Soia plină de grăsimi	1 porție de produs din soia plin de grăsimi pe zi (grăsimi naturală din soia de obicei > 3 g grăsimi per porție)
	Supliment nutritiv necesar	1. Multivitamine 100% valoare zilnică cu minerale cu 2,4 pg vitamina B ₁₂ și fără fier de călcat 2. Acid gras omega-3 fara colesterol, aprox. 600 mg EPA și 400 mg DHA zilnic pentru femei și bărbați

DASH, Abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea arterială; DHA, acid docosahexaenoic; EPA, acid eicosapentaenoic.

De la Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Abordări dietetice ale Dieta Stop Hipertensiunea) este un tratament eficient pentru hipertensiunea sistolică izolată de stadiul 1. Hipertensiune arterială. 2001;38:155-158; Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu o dietă mediteraneană. N Engl J Med. 2013;368:1279-1290; Ornish, D. Nutriție: Ghid de spectru. <http://ornishspectrum.com/proven-program/nutrition/>.

TABELUL 30.2 Dietele bazate pe dovezi pentru reducerea riscului cardiovascular

studii clinice controlate randomizate, nu pot fi făcute recomandări ferme cu privire la consumul de alcool ca măsură de prevenție secundară. O meta-analiză a lui Costanzo și colab. au găsit curbe în formă de J pentru consumul de alcool și mortalitate, cu o protecție maximă semnificativă împotriva mortalității car diovasculare cu un consum de aproximativ 26 g/zi și protecție maximă împotriva mortalității din orice cauză cu un consum în intervalul 5-10 g/zi.⁸² Modelul și cantitatea consumului de alcool par a fi mai importante decât tipul.

Factori psihologici

Mai multe studii observaționale au demonstrat o asociere între depresie și evenimente cardiovasculare (vezi [capitolul 26](#)).⁸³ Aproximativ 20% dintre pacienții cu dovezi angiografice de CAD și un procent similar dintre cei care se recuperează după infarct miocardic acut (IMA), au depresie comorbidă. Din acest motiv, ghidurile SIHD din 2012 afirmă că este rezonabil să se ia în considerare screeningul pacienților cu SIHD pentru depresie și să se trimită sau să se trateze atunci când este indicat (LOE: B). Cu toate acestea, este important de remarcat faptul că, în ciuda asocierii documentate dintre depresie și rezultatele adverse cardiovasculare, niciun studiu clinic nu a stabilit o reducere a riscului cardiovascular fie prin consiliere, fie prin terapie antidepressivă.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ OPTIMĂ (CĂSETA 30.1)

Agenți antiplachetari

Numeroase studii clinice randomizate au raportat efecte benefice ale agenților antiplachetari (vezi [capitolul 21](#)) la pacienții cu CAD cunoscut.⁸⁴ Beneficiile sunt impresionante în prevenția secundară, cu o reducere de aproximativ 31% a reinfarctului nonfatal, o reducere cu 42% a accidentului vascular cerebral nefatal și o reducere cu 13% a mortalității cardiovasculare. Cel mai bine studiat agent antiagregant plachetar este aspirina (acid acetilsalicilic) inhibitor de ciclo-oxigenază-1. Astfel, recomandările actuale afirmă că aspirina trebuie utilizată la toți pacienții de prevenție secundară. Dozele studiate în diferitele studii clinice variază de la 50 mg până la 500 mg zilnic. O doză de 75 mg/zi pare a fi la fel de eficientă ca dozele mai mari în prevenirea evenimentelor CAD cu rate mai scăzute de sângerare; astfel, ghidurile recomandă ca tratamentul cu aspirină 75 până la 162 mg/zi să fie continuat pe termen nelimitat în absența contraindicațiilor la pacienții cu SIHD (LOE: A).¹⁷ **O altă clasă importantă de agenți antiplachetari este clasa inhibitorilor P2Y₁₂** dependenți de adenosin difosfat (ADP), care include clopidogrel, ticagrelor și prasugrel.⁸⁵ Ghidurile actuale recomandă 12 luni de terapie antiplachetă dublă cu aspirină și un inhibitor P2Y₁₂ pentru pacienții care sunt post-IM sau după plasarea stentului. Terapia antiplachetă dublă pe termen mai lung, peste 1 an, poate fi luată în considerare la pacienții selectați cu CAD cronică (vezi [capitolul 21](#)); cu toate acestea, echilibrul dintre reducerea evenimentelor ischemice versus creșterea evenimentelor hemoragice trebuie întotdeauna luat în considerare atunci când se utilizează terapia antiplachetă duală.

p -Blocante

p -Blocantele au fost studiate pe larg în prevenția secundară și s-a descoperit că reduc riscul de reinfarct cu aproximativ 25%, riscul de moarte subită cu 32% și riscul de deces cu 23% după IM.⁸⁶ Nu se înțelege complet modul în care p -blocantele își exercită mecanismele de protecție, dar se crede că reducerea ritmului cardiac joacă un rol. Orientări actuale¹⁷ recomandă ca

terapia p -blocante să fie începută și continuată timp de 3 ani la toți pacienții cu funcție normală a VS post SCA (LOE: B). Ghidurile recomandă, de asemenea, ca terapia p -blocante să fie utilizată la toți pacienții cu disfuncție sistolică VS (fracție de ejeție [FE] < 40%) cu insuficiență cardiacă sau IM anterioară, cu excepția cazului în care este contraindicat (LOE: A). Se recomandă carvedilolul, succinatul de metoprolol sau bisoprololul, deoarece s-a demonstrat că acești agenți în studiile pe scară largă îmbunătățesc rezultatele⁸⁷⁻⁸⁹ (LOE: A). Aceste linii directe afirmă, de asemenea, că p -blocantele pot fi considerate ca terapie cronică pentru toți ceilalți pacienți cu boală coronariană sau altă boală vasculară (LOE: C). Cu toate acestea, nu este clar că p -blocantele îmbunătățesc rezultatele în rândul pacienților cu CAD stabilă fără IM recent sau disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Un studiu longitudinal recent, observațional, care a utilizat analiza de potrivire a scorului de înclinație, a analizat 44.708 de pacienți cu o urmărire mediană de 44 de luni. Rezultatele au arătat că ratele evenimentelor nu au fost semnificativ diferite la pacienții tratați cu p -blocante, comparativ cu cei care nu au fost sub terapie cu p -blocante, chiar și la cei cu un IM anterior. Doar la pacienții cu un IM recent (în decurs de 1 an) utilizarea p -blocantelor a fost asociată cu o incidență mai mică a BCV.⁹⁰

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine)

După cum sa menționat anterior, statinele sunt medicamentele care scad colesterolul cu cele mai mari dovezi din studiile clinice care demonstrează o reducere a evenimentelor coronariene. Prin urmare, terapia cu statine de mare intensitate trebuie oferită tuturor adulților cu vârsta sub 75 de ani cu ASCVD stabilită clinic (LOE: A). Terapia cu statine de intensitate moderată poate fi utilizată la pacienții care nu pot tolera statine cu doze mai mari sau la pacienții cu vârsta peste 75 de ani (LOE: B).

Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină

Mai multe studii clinice au demonstrat că ACE-I reduce riscul de evenimente ischemice și de mortalitate⁹¹⁻⁹⁵ atât la pacienții cu și fără CAD cunoscut. Studiile clinice au demonstrat beneficii la pacienții după IM și la pacienții cu și fără disfuncție VS. S-a demonstrat că ARB-urile au beneficii similare.⁹⁶⁻⁹⁷ Ambele clase de agenți reduc TA, dar par să existe atât efecte dependente de TA, cât și independente de TA. Într-o meta-analiză a 26 de studii incluzând pacienți atât cu hipertensiune arterială, cât și cu boală cardiovasculară,⁹⁸ au fost comparate efectele ACE-I și BRA asupra evenimentelor vasculare majore. În acest studiu; nu au existat diferențe semnificative între efectele regimurilor bazate pe ACE-I sau ale regimurilor bazate pe ARB asupra riscului de accident vascular cerebral, boală cardiacă ischemică sau insuficiență cardiacă pentru reducerea echivalentă a TA. În studiile fără reducerea tensiunii arteriale, totuși, au apărut beneficii mai mari pentru regimurile bazate pe ACE-I, comparativ cu regimurile bazate pe ARB. Într-un studiu, ACE-I a fost asociat cu un risc redus cu 9% de boală cardiacă ischemică în comparație cu ARA ($p = 0,004$), în timp ce nu au fost observate diferențe în ceea ce privește riscul de accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă. Orientările din 2012¹⁷ recomandă ca ARA să fie înlocuit cu ACE-I la pacienții cu SIHD și hipertensiune arterială care sunt intoleranți la ACE-I (LOE: A). De asemenea, ei recomandă ca ACE-I să fie prescris la toți pacienții cu SIHD care au și hipertensiune, diabet zaharat, fracție de ejeție a ventriculului stâng

(LVEF) 40% sau mai puțin, sau CKD, dacă nu este contraindicat (LOE: A). Aceste ghiduri recomandă ca BRA să fie prescrise la pacienții cu SIHD care au hipertensiune arterială, diabet zaharat, disfuncție sistolică VS sau CKD și au indicații pentru ACE-I, dar care sunt intoleranți la aceasta (LOE: A).

STRATEGII PREVENTIVE SUPLIMENTARE (CASETA 30.1)

Reabilitare cardiacă

Studiile de reabilitare cardiacă (vezi [capitolul 18](#)) după IM au demonstrat o mortalitate redusă. După cum sa menționat anterior, o meta-analiză care încorporează date de la 8940 de pacienți a arătat că antrenamentul a dus la o reducere cu 20% a mortalității de toate cauzele și o reducere cu 26% a mortalității cardiace.⁷⁸ O meta-analiză a 10 studii randomizate a demonstrat o reducere cu 24% a mortalității totale și o reducere cu 25% a mortalității cardiovasculare în grupul de exerciții fizice.⁹⁹ O altă meta-analiză a 22 de studii randomizate de reabilitare cardiacă post-IM a găsit rezultate similare cu o reducere cu 20% a mortalității totale și o reducere cu 22% a mortalității cardiovasculare după 3 ani.¹⁰⁰ Datorită acestor rezultate puternice, consecvente, ghidurile actuale recomandă programe supravegheate medical (reabilitare cardiacă) și programe la domiciliu conduse de medic pentru pacienții cu risc cu SIHD la momentul primului diagnostic (LOE: A).¹⁷ Din păcate, în timp ce mulți pacienți sunt eligibili pentru a participa la reabilitare cardiacă, mulți pacienți nu sunt niciodată referiți. Există oportunități prin cercetare continuă, analiză rentabilă și măsuri de îmbunătățire a performanței pentru a ajuta la reducerea decalajului în ratele de trimitere cardiacă pentru prevenirea secundară a CAD.¹⁰¹

Vaccinări

O revizuire sistematică Cochrane din 2015¹⁰² care a inclus opt studii clinice și 12 029 de participanți au comparat rezultatele clinice la pacienții care au primit vaccinare antigripală cu cei care au primit fie placebo, fie nicio vaccinare . Mortalitatea cardiovasculară a fost redusă semnificativ prin vaccinarea antigripală (RR de 0,45, 95% CI 0,26-0,76; $p = 0,003$), iar autorii au concluzionat că la pacienții cu boli cardiovasculare, vaccinarea antigripală poate reduce mortalitatea cardiovasculară și evenimentele cardiovasculare combinate. Orientările din 2012¹⁷ recomandă ca pacienții cu SIHD să primească o vaccinare anuală antigripală (LOE: B). Centrele pentru Controlul Bolilor recomandă utilizarea vaccinului polizaharidic pneumococic (Pneumovax) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sau cardiomiopatie Pneumonia pneumococică a fost asociată cu evenimente cardiace acute, cum ar fi aritmia, IM și insuficiența cardiacă acută.¹⁰³

CONCLUZII

Odată ce boala cardiovasculară se manifestă la pacienți, aceștia rămân expuși unui risc crescut pentru un eveniment cardiac recurent. S-a demonstrat că aplicarea terapiei medicale dirijate de ghiduri reduce evenimentele cardiace viitoare, prin urmare este imperativ ca eforturile de prevenire secundară să fie aplicate tuturor pacienților cu risc. Într-un studiu care a folosit Banca de date Duke pentru boli cardiovasculare,¹⁰⁴ utilizarea consecventă a terapiilor medicale dirijate prin ghid (GDMT) a fost analizată în relație cu rezultatele cardiovasculare. În acest studiu, utilizarea consecventă a GDMT a fost asociată cu o mortalitate ajustată mai

mică, după cum urmează: utilizarea constantă a aspirinei (raportul de risc [HR] 0,58, IC 95% 0,54-0,62); utilizarea consecventă a β -blocantelor (HR 0,63, 95% CI 0,59-0,67); terapie consecventă hipolipemiantă (HR 0,52, 95% CI 0,42-0,65); și utilizarea consecventă a tuturor celor trei (HR 0,67, 95% CI 0,59-0,77).

Este important de reținut că abordarea prevenției secundare necesită parteneriate între echipa de asistență medicală, pacient, familia acestuia și comunitatea sa . Scopul acestor parteneriate este de a asigura un schimb eficient de informații, partajarea preocupărilor și o înțelegere îmbunătățită a tratamentelor, cu scopul de a îmbunătăți calitatea vieții și rezultatele sănătății. Dacă sunt folosite strategii și medicamente adecvate, studiile clinice au dovedit că rezultatele pacientului vor fi îmbunătățite semnificativ.

Referințe

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. în numele Comitetului de Statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului pentru Statistica AVC. Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral—Actualizare 2016. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/12/16/CIR.0000000000000350>.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, și colab.: Mortalitatea pe zece ani din cauza bolilor cardiovasculare în relație cu nivelul de colesterol în rândul bărbaților cu și fără boala cardiovasculară preexistentă, *New Engl J Med* 322:1700, 1990.
- Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM: Valoarea scăderii colesterolului după infarctul miocardic, *New Engl J Med* 323:1112, 1990.
- Haskell WL, Alderman EL, Fair JM și colab.: Efectele reducerii intensive a factorilor de risc multipli asupra aterosclerozei coronariene și a evenimentelor cardiace clinice la bărbați și femei cu boală coronariană, The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP), *Circulation* 89:975, 1994.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al.: Explicarea scăderii deceselor din SUA din cauza bolii coronariene, 1980-2000, *N Engl J Med* 356:2388, 2007.
- Wood D, De Bacquer D, De Backer G și colab.: în numele Grupului de studiu EUROASPIRE. Un studiu al Societății Europene de Cardiologie privind prevenirea secundară a bolii coronariene: rezultate principale, *Eur Heart J* 18:1569-1582, 1997.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM și colab.: pentru investigatorii registrului REACH. Prevalența internțională, recunoașterea și tratamentul factorilor de risc cardiovascular la pacienții ambulatori cu ateroscleroză, *JAMA* 295:180-189, 2006.
- Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, și colab.: Controlul factorilor de risc pentru prevenirea secundară a bolii coronariene în studii randomizate mari, *J Am Coll Cardiol* 61:1607-1615, 2013.
- Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG și colab.: în numele investigatorilor registrului REACH. Controlul factorilor de risc modificabili și relația acestuia cu rezultatele la 1 an după operația de bypass coronarian: informații din registrul REACH, *Eur Heart J* 29:3052-3060, 2008.
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al.: în numele Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetul zaharat, glicemia a jeun și riscul de deces specific cauzei, *N Engl J Med* 364:829-841, 2011.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, și colab.: Mortalitatea din cauza bolii coronariene la subiecții cu diabet de tip 2 și la subiecții nondiabetici cu și fără infarct miocardic anterior, *N Engl J Med* 339:229, 1998.
- Schramm TK, Gislason GH, Kober L și colab.: Pacienții cu diabet care necesită terapie de scădere a glicemiei și non-diabetici cu un infarct miocardic anterior prezintă același risc cardiovascular: un - studiu asupra populației de 3,3 milioane de oameni, *Circulation* 117:1945, 2008.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H și colab.: Hemoglobina glicată, diabet și risc cardiovascular la adulții nondiabetici, *N Engl J Med* 362:800, 2010.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP și colab.: în numele Grupului de Studiu Acțiune pentru Controlul Riscului Cardiovascular în Diabet. Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008.
- Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL și colab.: Medicamente sau strategii de scădere a glicemiei și rezultate cardiovasculare la pacienții cu sau cu risc de diabet de tip 2: o meta-analiză a trialurilor controlate randomizate, *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:356-366, 2015.
- Holman RR, Paul SK, Bethel A, și colab.: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 359:1577-1589, 2008.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.: Fundația American College of Cardiology/American Heart Association Task Force: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă, *Circulation* 126:e354-e471, .
- Chao EC, Henry RR: Inhibarea SGLT2 - o nouă strategie pentru tratamentul diabetului, *Nat Rev Drug Discov* 9:551-559, 2010.
- Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE și colab.: Efectul canagliflozinului asupra tensiunii arteriale și evenimentelor adverse legate de diureza osmotică și volumul intravascular redus la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Clin Hypertens (Greenwich)* 16:875, 2014.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabet, *N Engl J Med* 373:2117, 2015.
- Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale, Sundstrom J, Arima H și colab.: Tratatamentul de scădere a tensiunii arteriale bazat pe riscul cardiovascular: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului, *Lancet* 384:591-598, 2014.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N și colab.: Relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective, *Lancet* 360:1903, 2002.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul așteptărilor din studiile epidemiologice prospective, *BMJ* 338:B1665, 2009. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1665>
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE și colab.: Grupul de studiu HYVET. Tratatamentul hipertensiunii la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste, *N Engl J Med* 358:1887, 2008.
- Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C și colab.: Jintă optimă a tensiunii arteriale pentru pacienții cu boală coronariană, *Curr Cardiol Rep* 12:302, 2010.
- Rabkin SW, Waheed A, Poulter RS și colab.: Presiunea de perfuzie miocardică la pacienții cu hipertensiune arterială și boală coronariană: implicații pentru obiectivele DBP în managementul hipertensiunii, *J Hypertens* 31:975, 2013.

27. Bangalore S, Kumar S, Volodarskiy A și colab.: Țintele tensiunii arteriale la pacienții cu boală coronariană: observații din meta-analiză tradițională și bayesiană a efectelor aleatoriei ale trialurilor randomizate, *Heart* 99:601, 2013.
28. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC și colab.: J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial, *Eur Heart J* 31:2897, 2010.
29. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al.: Dogma contestată: poate fi periculoasă scăderea agresivă a tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi cu boală coronariană? *Ann Intern Med* 144:884, 2006.
30. Fuchs FD, Fuchs SC: Țintele tensiunii arteriale în tratamentul hipertensiunii arteriale: o reevaluare a fenomenului în formă de J, *J Hum Hypertens* 28:80, 2014.
31. SPRINT Research Group, Wright Jr JT, Williamson JD, et al.: Un studiu randomizat de control intensiv versus standard al tensiunii arteriale, *N Engl J Med* 373:2103-2116, 2015.
32. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A și colab.: Scăderea tensiunii arteriale pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a morții: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Lancet* 387:957-967, 2016.
33. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH și colab.: membri ai Colegiului American de Cardiologie / Grupul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Ghidul ACC/AHA din 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 63:2889-2934, 2014.
34. Investigatori AIM-HIGH: Rolul niacinei în creșterea colesterolului și lipoproteine cu densitate mare pentru a reduce evenimentele cardiovasculare la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică și colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută tratat optim: caracteristicile de bază ale participanților la studiu. Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate: studiul Impact asupra rezultatelor sănătății globale (AIM-HIGH), *Am Heart J* 161: 538-534, 2011.
35. Grupul de colaborare HPS2-THRIVE, Landray MJ, Haynes R și colab.: Efectele niacinei cu eliberare prelungită cu laropirant la pacienții cu risc ridicat, *N Engl J Med* 371:203, 2014.
36. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM și colab.: Rezultatele strategiilor combinate de management al factorilor de risc cardiovascular în diabetul de tip 2: studiul randomizat ACCORD, *Diabetes Care* 37:1721, 2014.
37. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP și colab.: Ezetimibe adăugat la terapia cu statine după -sindroame coronare acute, *New Engl J Med* 372:2387, 2015.
38. Asociația Europeană pentru Prevenire și Reabilitare Cardiovasculară, Reiner Z, Catapano AL și colab.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *Eur Heart J* 92:176, 32:1176
39. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG și colab.: Efectul alirocumarului, un anticor monoclonal la PCSK9, asupra rezultatelor cardiovasculare pe termen lung după sindroamele coronariene acute: rațiunea și proiectarea studiului privind rezultatele ODYSSEY, *Am Heart J* 168:682, 2014.
40. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM și colab.: Efectul anticorului monoclonal PCSK9, AMG 145, în hipercolesterolemia familială homozigotă, *Circulation* 128:2113, 2013.
41. Raal F, Scott R, Somaratne R și colab.: Efectele de scădere a colesterolului lipoproteinelor cu densitate scăzută ale AMG 145, un anticor monoclonal la proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 serin protează la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă: reducerea LDL-C cu inhibarea hipercolesterolemiei PCSK9 (RUTHERFORD) studiu randomizat, *circulație* 126:2408, 2012.
42. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, și colab.: Efectele anticorilor proprotein convertază subtilisin/kexin tip 9 la adulți cu hipercolesterolemie: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Ann Intern Med* 163:40-51, 2015.
43. Daly LE, Graham IM, Hickey N, Mulcahy R: Renunțarea la fumat întârzie apariția anginei după infarct? *Br Med J (Clin Res Ed)* 291:935-937, 1985.
44. Hubert HB, Holford TR, Kannel WB: Caracteristici clinice și fumatul de țigară în relație cu prognosticul anginei pectorale în Framingham, *Am J Epidemiol* 115:231, 1982.
45. Wilhelmsen C, Vedin JA, Elmfeldt D, și colab.: Smoking and myocardial infarct, *Lancet* 1:415, 1975.
46. Critchley J, Capewell S: Renunțarea la fumat pentru prevenirea secundară a bolii coronariene, *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD003041, 2004.
47. Glantz SA, Parnley SW: Fumatul pasiv și bolile cardiace: mecanisme și risc, *JAMA* 273:1047, 1995.
48. Wells AJ: Boală cardiacă de la fumatul pasiv la locul de muncă, *J Am Coll Cardiol* 31:1, 1998.
49. Thun M, Henley J, Apicella L: Studii epidemiologice ale bolilor cardiovasculare fatale și nefatale și ETS din fumatul soțului, *Environ Health Perspect* 107:841, 1999.
50. He J, Vupputuri S, Allen K, et al.: Fumatul pasiv și riscul de boală coronariană: o meta-analiză a studiilor epidemiologice, *N Engl J Med* 340:920, 1999.
51. Kawachi I, Colditz GA: Expunerea la locul de muncă la fumatul pasiv și riscul de boli cardiovasculare: rezumatul studiilor epidemiologice, *Environ Health Perspect* 107:847, 1999.
52. Bar CD, Diez DM, Wang Y, și colab.: Interdicții cuprinzătoare de fumat și infarct miocardic acut printre persoanele înscrise la Medicare în 387 de județe din SUA: 1999-2008, *Am J Epidemiol* 176:642-648, 2012.
53. Jones MR, Barnova J, Stranges S, et al.: Evenimente cardiovasculare în urma legislațiilor fără fumat: o revizuire sistematică și meta-analiză actualizată, *Curr Environ Health Rep* 1:239, 2014.
54. Tan CE, Glantz SA: Asocieri între legislația fără fumat și spitalizări pentru boli cardiace, cerebrovasculare și respiratorii: o meta-analiză, *Circulation* 126:2177, 2012.
55. Hubbard R, Lewis S, Smith C și colab.: Utilizarea terapiei de înlocuire cu nicotină și riscul de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral și deces, *Tob Control* 14:416, 2005.
56. Tonstad S, Farsang C, Kleane G și colab.: Bupropion SR pentru renunțarea la fumat la fumători cu boli cardiovasculare: un studiu multicentric, randomizat, *Eur Heart J* 24:946, 2003.
57. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al.: Eficacitatea și siguranța vareniclinei pentru renunțarea la fumat la pacienții cu boli cardiovasculare. Un studiu randomizat, *Circulation* 121:221, 2010.
58. Pipe AL, Papadakis S, Reid RD: Rolul renunțării la fumat în prevenirea bolii coronariene, *Curr Atheroscler Rep* 12:145, 2010.
59. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI): *Ghidul practic: Identificarea, evaluarea și tratamentul supraponderității și obezității la adulți*, Bethesda, National Institutes of Health, publicația NIH 00-4084; 2000.
60. Smith Jr SC, Allen J, Blair SN și colab.: Ghidurile AHA/ACC pentru prevenirea secundară pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2006: aprobat de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui, *Circulation* 113:2363, 2006.
61. Yancy Jr WS, Olsen MK, Guyton JR și colab.: O dietă ceto-genă cu conținut scăzut de carbohidrați versus o dietă cu conținut scăzut de grăsimi pentru a trata obezitatea și hiperlipidemia: un studiu randomizat, controlat, *Ann Intern Med* 140:769, 2004.
62. Klein S, Burke LE, Bray GA și colab.: Implicațiile clinice ale obezității cu accent special pe bolile cardiovasculare: o declarație pentru profesioniști de la Consiliul American Heart Association pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism: aprobat de Fundația Colegiului American de Cardiologie, *Circulation* 110:2952, 2004.
63. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO și colab.: Un studiu randomizat al unei diete cu conținut scăzut de carbohidrați pentru obezitate *N Engl J Med* 348:2082, 2003.
64. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS: Efectele unei diete sărace în carbohidrați asupra pierderii în greutate și asupra factorului de risc cardiovascular la adolescenții supraponderali, *J Pediatr* 142:253, 2003.
65. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al.: A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obezity, *N Engl J Med* 348:2074, 2003.
66. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, și colab.: Comparatie între dietele Atkins, Zone, Ornish și LEARN pentru modificarea greutății și factorii de risc aferenți la femeile supraponderale în premenopauză: studiul de la A la Z privind pierderea în greutate: un studiu randomizat, *JAMA* 297:969-977, 2007.
67. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL și colab.: Comparatie între dietele Atkins, Ornish, Weight Watchers și Zone pentru pierderea în greutate și reducerea riscului de boli de inimă: un studiu randomizat, *JAMA* 293:43, 2005.
68. Laggiu P, Sandin S, Weiderpass E, și colab.: Dietă cu conținut scăzut de carbohidrați-high protein și mortalitate într-o cohortă de femei suedeze, *J Intern Med* 261:366, 2007.
69. Ornish D: diete cu conținut scăzut de grăsimi, *Circulation* 100:1013, 1999.
70. Ornish D, Scherwitz LW, Doody R, et al.: Effects of stress management training and dietary changes in treating ischemic heart disease, *JAMA* 249:54, 1983.
71. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al.: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease, *JAMA* 280:2001, 1998.
72. Gould KL, Ornish D, Scherwitz L, și colab.: Modificări ale anomaliilor de perfuzie miocardică prin tomografie cu emisie de pozitroni după modificarea intensă a factorului de risc pe termen lung, *JAMA* 274:894, 1995.
73. Ferro-Luzzi A, Sette S: Dieta mediteraneană: o încercare de a-și defini compoziția prezentă și trecută, *Eur J Clin Nutr* 43(Suppl 2):13, 1989.
74. Esposito K, Marfella R, Ciotola M și colab.: Efectul unei diete în stil mediteranean asupra disfuncției endoteliale și a markerilor inflamației vasculare în sindromul metabolic: un studiu randomizat, *JAMA* 292:1440, 2004.
75. Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C și colab.: Aderarea la dieta mediteraneană atenuează inflamația și procesul de coagulare la adulții sănătoși: studiul ATTICA *J Am Coll Cardiol* 44:152, 2004.
76. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL și colab.: Dieta mediteraneană, factori de risc tradiționali și rata complicațiilor cardiovasculare după infarctul miocardic: raportul final al studiului Lyon Diet Heart Study, *Circulation* 99:779, 1999.
77. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL și colab.: Dieta mediteraneană, factori de risc tradiționali și rata complicațiilor cardiovasculare după infarctul miocardic: raportul final al studiului Lyon Diet Heart Study, *Circulation* 99:779, 1999.
78. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al.: Reabilitare bazată pe exerciții pentru pacienții cu boală coronariană: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *Am J Med* 116:682, 2004.
79. McCartney N, McKelvie RS, Haslam DR, și colab.: Utilitatea antrenamentului de haltere în îmbunătățirea forței și a puterii maxime în boala coronariană, *Am J Cardiol* 67:939, 1991.
80. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, et al.: Consumul anterior de alcool și mortalitatea după infarct miocardic acut, *JAMA* 285:1965, 2001.
81. Șters în dovezi.
82. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, și colab.: Dozarea alcoolului și mortalitatea totală la bărbați și femei: o meta-analiză actualizată a 34 de studii prospective, *Arch Intern Med* 166:2437, 2006.
83. Poole L, Dickens C, Steptoe A: Puzzle-ul depresiei și al sindromului coronarian acut: revizuirea rolului inflamației acute, *J Psychosom Res* 71:61, 2011.
84. Colaborarea cu participanții la studii antiplachetare: Privire de ansamblu în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiplachetare - I: prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral prin terapia antiplachetă prelungită la diferite categorii de pacienți, *BMJ* 308:81-106, 1994.
85. Cattaneo M: New P2Y12 Inhibitors, *Circulation* 121:171-179, 2010.
86. Freemantle N, Cleland J, Young P, și colab.: Beta blockade after myocardial infarct: systematic review and meta-regression analysis, *BMJ* 318:1730-1737, 1999.
87. Packer M, Bristow MR, Cohn JN și colab.: Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. US Carvedilol Heart Failure Study Group, *N Engl J Med* 334:1349, 1996.
88. Leizorovici A, Lechat P, Cucherat M și colab.: Bisoprolol pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice: o meta-analiză a datelor individuale a două studii controlate cu placebo - CIBIS și CIBIS II. Studii privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol, *Am Heart J* 143:301, 2002.
89. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG și colab.: Comparatia dintre carvedilol și metoprolol asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat, *Lancet* 362:7, 2003.
90. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al.: Ș - Utilizarea blocanților și rezultatele clinice la pacienții stabili în ambulatoriu cu și fără boală coronariană, *JAMA* 308:1340, 2012.
91. Lonn EM, Yusuf S, Jha P și colab.: Rolul emergent al inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei în protecția cardiacă și vasculară, *Circulation* 90:2056, 1994.
92. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA și colab.: Efectul captorilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. Rezultatele studiului de supraviețuire și mărire ventriculară. The SAVE Investigators, *N Engl J Med* 327:669, 1992.
93. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, bdel-Latif AA, și colab.: Inhibitorii enzimelor de conversie a angiotensinei în boala arterelor coronare și funcția sistolică ventriculară stângă conservată: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *J Am Coll Cardiol* 47:1576, 2006.
94. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, și colab.: The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluarea terapiei cronice cu inhibitori ai ECA la pacienții cu boală cardiacă ischemică și funcție ven triculară stângă conservată, *Am J Cardiol* 87:1058, 2001.
95. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace: Efectele ramiprilului asupra - rezultatelor cardiovasculare și microvasculare la persoanele cu diabet zaharat: rezultatele studiului HOPE și ale substudiului MICRO-HOPE, *Lancet* 355:253-259, 2000.
96. Investigatorii ONTARGET, Yusuf S, Teo KK, Pogue J și colab.: Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare, *N Engl J Med* 358:1547-1559, 2008.
97. Munger MA: Utilizarea blocanților receptorilor de angiotensină în protecția cardiovasculară: dovezi curente și direcții viitoare, *PT* 36:22-40, 2011.
98. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M și colab.: Efecte dependente și independente de tensiune arterială ale agenților care inhibă sistemul renină-angiotensină, *J Hypertens* 25:951, 2007.
99. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA: Reabilitare cardiacă după infarctul miocardic. Experiența combinată a studiilor clinice randomizate, *JAMA* 260:945, 1988.
100. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, și colab.: O prezentare generală a studiilor randomizate de reabilitare cu exerciții fizice după infarct miocardic, *Circulation* 80:234, 1989.
101. Arena R, Williams M, Forman DE și colab.: Creșterea ratelor de trimitere și participare la reabilitarea cardiacă în ambulatoriu: rolul valoros al profesioniștilor din domeniul sănătății în mediile de spitalizare și la domiciliu: un aviz științific de la American Heart Association, *Circulation* 125: 1321-1329, 2012.
102. Clar C, Oseni Z, Flowers N, et al.: Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease, *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD005050, 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005050.pub3>.
103. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM: Asocierea dintre pneumonia pneumococică și evenimentele cardiace acute, *Clin Infect Dis* 45:158, 2007.
104. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, și colab.: Aderarea pe termen lung la terapiile de prevenire secundară bazate pe dovezi în boala coronariană, *Circulation* 113:203, 2006.

Index

- O**
Studiul ABSORB cohorta B, 369
Acanthosis nigricans, 84, 85f
ACC/AHA. *Vezi* Colegiul American de
Cardiologie/American Heart Association
Studiul ACOMPLISH (Evitarea evenimentelor
cardiovasculare prin terapia de complicații
la pacienții care trăiesc cu hipertensiune
arterială sistolică), 361-362
Studiul ACCORD (Action to Control
Cardiovascular Risk in Diabetes), 356,
358-359, 361, 452, 479-481
Studiul ACURACY (Evaluarea prin
angiografie coronariană computerizată a
persoanelor supuse angiografiei
coronariene invazive), 212
Tendonul lui Ahile, xantome de, 83-84, 85f
Tulburări acido-bazice, ca factor de risc de
ischemie miocardică, 69
Acidoza, ca factor de risc de ischemie
miocardică, 72
Studiul ACIP (pilot de ischemie cardiacă
asimptomatică), 125
Un studiu de boală coronariană care
investighează rezultatul cu Nifedipină
(ACTION), 242, 289
Acrocordonii, 84
ACS. *Vezi* Sindrom coronarian acut
Studiul Action for Health in Diabetes (Look
AHEAD), 7-8, 255
Acțiune în diabet și boli vasculare: studiu
PreterAx și Diamicon cu eliberare
modificată controlată (ADVANCE), 356,
358-359
Studiul Action to Control Cardiovascular Risk
in Diabetes (ACCORD), 356, 358-359,
361, 452, 479-481
Studiul ACTION (Un studiu de boală
coronariană care investighează rezultatul
cu nifedipină), 242, 289
Sindromul coronarian acut (ACS) terapia cu
aspirina în, 306, 306f rezerva de flux
funcțională în, 348-349 prevenirea, 227
terapia cu statine în, 228 utilizarea ticagrelor
în, 309-311, 310f
Studiul Acute Infarct Ramipril Efficacy
(AIRE), 324
ADAMTS7, 39
Procesul ADIȚIUNI, 194
Adenozină
ca tratament refractar al anginei pectorale,
425
ca agent de test de stres, 130-131, 147, 148t,
187-188, 189f
Adenozin trifosfat (ATP), 56,
117
Adipokine, 271
Studiul ADMIRE-HF (AdreView Myocardial
Imaging for Risk Evaluation in Heart
Failure), 171
Studiul ADORE (Aggressive Diagnosis of
Restenosis), 125
Adrenocorticotropină, creștere legată de
depresie a, 397
Adrenomedulină, 102-103
Studiul AdreView Myocardial Imaging pentru
evaluarea riscului în insuficiența cardiacă
(ADMIRE-HF), 171
Studiul ADVANCE (Action in Diabetes and
Vascular Disease: PreterAx and
Diamicon Modified Release Controlled
Evaluation), 356, 358-359
Organe limfoide terțiare adventițiale, 46-47,
46f
Postîncărcare, efect asupra cererii miocardice
de oxigen, 69
Factorii de vârstă. *Vezi* și Copii; Adulții în
vârstă în CAD, 6
în estimarea probabilității CAD, 81, 81t-82t
în incidența infarctului miocardic, 3 în
ischemia miocardică silențioasă, 82-83 studiul
AGENT (Angiogenic Gene Therapy), 421
Studiul Aggrastat la Zocor (de la A la Z), 105
Studiul de diagnosticare agresivă a restenozei
(ADORE), 125
AHA. *A se vedea* studiul AIM-HIGH
(Atherosclerosis Intervention in Metabolic
Syndrome with Low HDL/ High Triglycerides:
Impact on Global Health Outcomes), 360, 481
Trial AIRE (Acute Infarction Ramipril
Efficacy), 324.
Poluarea aerului, ca factor de risc pentru boli
cardiovasculare, 10
Efecte cardioprotectoare ale consumului de
alcool, 257-258, 484-485 ca factor de risc
pentru boli cardiovasculare, 250, 257-258
aport zilnic, 436-437
Aldosteron, ca biomarker CAD, 5-6 antagoniști
de aldosteron, 481 pentru prevenirea morții
subite cardiace, 333-334
Studiul Aliskren în diabetul de tip 2 utilizând
obiective cardio-renale (ALTTITUDE), 361
Alopurinol, ca tratament refractar al anginei,
418
Alogliptin, 357, 358t
Studiul ALTTITUDE (Aliskren Trial in Type-2
Diabetes Using Cardio-renal Endpoints), 361
American Academy of Family Practitioners,
ghiduri de depresie post-infarct miocardic, 393
Colegiul American de Cardiologie/Asociația
Americană a Inimii (ACC/AHA) Ghid pentru
criteriile de utilizare corespunzătoare Task
Force, 217 ghiduri de screening pentru bolile
cardiovasculare aterosclerotice, 460-461, 462t-
463t Estimarea riscului de boală
cardiovasculară, 12, 13f
Ghidurile de screening pentru riscul bolilor
cardiovasculare, 461, 462t-463t, 465
Declarație clinică privind testarea la stres,
120, 126
ghiduri de electrocardiografie, 114, 115t
Ghid privind tratamentul colesterolului din
sânge pentru a reduce riscul de boli
cardiovasculare aterosclerotice la adulți,
26-27, 439-442, 440f-441f, 442b, 482, 482t
în diabet, 445, 447f
în hipercolesterolemia familială, 444, 446f
cu LDL-C mai mic de 190 mg/dL, 445-
446
cu LDL-C de 190 mg/dL sau mai mare,
443-444, 445f
terapia cu statine, 450-452 în populații
clinice speciale, 450 inițierea terapiei cu
statine, 447-449 intensitatea terapiei cu
statine, 443, 444t siguranța terapiei cu
statine, 446-447, 448f monitorizarea
eficacității terapeutice, 450, 451f
la femei, 449-450 ghiduri de evaluare a
hiperlipidemiei, 104-105
ghiduri de testare neinvazivă, 206-210, 208t
teste anatomice, 212, 213t criterii de
multimodalitate, 210-211
Asociația Americană a Inimii
Declarația de asociere a poluării
aerului/bolilor cardiovasculare, 10
linii directe depresie, 391-393, 392f,
392b, 407
Statistici pentru boli de inimă și accident
vascular cerebral, 1-2, 2f, 4
Life's Simple Seven , 8 Amlodipină
efecte cardioprotectoare, 289
farmacocinetică, 289 ca tratament al anginei
vasospastice, 289
Testarea anatomică combinată cu testarea
funcțională, 218-219
comparație cu testarea funcțională, 212-215,
214f-215f
Studiile PROMISE și SCOT-HEART,
212-215, 213t, 214f-215f, 217, 223 ghiduri
pentru, 208-209, 209t, 211-212 Deficiență de
androgeni, 9-10
Anemie
efect asupra transportului de oxigen din
sânge, 69, 71f ca cauză a ischemiei
miocardice, 69
Anevrisme, ventricular stâng, 144, 144f Angina
pectorală
corelată cu stenoza aortică, evaluare 74-75,
82-83 atipică
Probabilitatea CAD în, 81, 81t-82t
diferențiat de angina tipică, 79 diferențe
de gen, 80, 81t simptome, 79-80, 79t
clasificare, 82-83, 82t continuu de, 205-206
control de, 227
cauzată de spasmul arterei coronare, 234-
235 mortalitate coronariană în, 235
revascularizare coronariană pentru, 231
diabet zaharat concomitent cu, 232, 235-236
diagnostic, 2
rate de probabilitate pentru, 79-80, 80f
exercițiu în, 231, 262-263 gradare, 229, 229t
costuri de asistență medicală, 229, 229f
legate de cardiomiopatia hipertrofică, 75
terapii medicale, 230-231
combinații de, 231 eficacitate
comparativă, 298-299 prevenirea
evenimentelor coronariene cu, 282
linii directe pentru, 301 terapie
investigativă anti-ischemică, 281, 297-
298
efecte miocardice, 230, 230t reducerea
cererii miocardice de oxigen cu, 281
terapie anti-ischemică nouă, 281, 292-297
versus intervenția coronariană percutanată
, 280-281
terapia anti-ischemică tradițională, 281-
291
microvasculare, 65-66
primar, 60-61 cu debut nou, 205-206 și
CAD fără obstrucție (ANOCA), 201, 202f,
374-390. *Vezi, de asemenea*, Disfuncție
microvasculară coronariană legată de
nocicepția cardiacă anormală, 387
definiție, 376
testare diagnostică pentru, 380-384
diagnostic diferențial, 375f epidemiologie,
376-377, 377t evaluare, 201, 202f
testare invazivă de reactivitate coronariană
pentru, 380-381, 380f, 382f
Angina (continuare)
modalități imagistice neinvazive pentru,
381-384, 383f
fiziopatologie, 377-380, 378f simptome,
377 tratament, 385-388
la adulții în vârstă, 231-232 descrierea
pacientului, 79 intervenție coronariană
percutanată pentru, 231
versus terapii medicale, prevalență 280-
281, 1-2, 2f, 204
Prinzmetal's, 374
tratament, 386
refractar, 412-432
terapia cu alopurinol, 418 reabilitare
cardiacă pentru, 426 simpatectomie
cardiacă, 423 recanalizare ocluzie totală
cronică în, 419
reducerea sinusului coronarian în, 420,
420f terapie medicamentoasă, 412-419,
415f terapie cu estrogeni, 418
etiologii, 412, 413f
\f) terapie cu inhibitori de curent, 418
terapia trombotică intermitentă, 418
terapii intervenționale, 419-423 terapie cu
inhibitori de curent de sodiu tardiv, 412-
416
terapia de neuromodulație, 422 terapie cu
donatori de oxid nitric, 417-418 terapii
neinvazive, 425-426 terapie cu
omapatrilat, 418-419 terapie cu inhibitori
parțiali de oxidare a acizilor grași, 416-
417
la pacienții cu disfuncție microvasculară
coronariană, 425
terapia de stimulare a măduvei spinării
pentru, 422-423
terapia cu testosteron, 418 angiogeneza
terapeutică, 421-422 terapie tradițională
chineză pe bază de plante, 419 tratament,
231
opțiuni de tratament, 414f
vasospastic, 424-425
stabil
test de diagnostic amânat pentru, 208
tratament medical, 280-302
microvascular, 65
stabil, cronic
ca măsură de rezultat CAD, 228-231, 229f
ca cauză de dizabilitate, 16-17, 18f
evaluarea simptomelor în, 230 simptome,
280 tipice
Probabilitatea CAD în, 81, 81t-82t
diferențiat de angina atipică, 79
simptome, 79-80, 79t
instabil
clasificare, 82, 82t definiție, 82
vasospastic, 234-235
tratament, 289
abordarea „așteptării vigilente”, 208
la femei, 231
Echivalente anginoase, 80
Studiu privind prognosticul anginei pectorale la
Stockholm (APSYS), 299
Angiogeneza, terapeutică, pentru angina
pectorală refractară, 421-422
Studiu privind terapia genică angiogenică
(AGENT), 421
Factori de creștere angiogenică, ca tratament al
anginei stabile, 298
Angiografie, coronariană. *Vezi* Angiografie
coronariană tomografică computerizată
(CCTA)

Note: Page numbers followed by “b”, “t”, and “f” refer to boxes, tables, and figures respectively.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)
 ca tratament pentru angina pectorală, 290-291 studii clinice, 290-291 recomandări ghid pentru, 291 ca tratament pentru disfuncția coronariană microvasculară, 385
 efect asupra rezultatelor cardiovasculare, 228 ca prevenire secundară, 481, 485-486
 490prevenirea morții subite cardiace, 333
 Blocante ale receptorilor de angiotensină ca tratament pentru angina pectorală, 290-291 studii clinice, 291 recomandări pentru ghiduri, 291 efect asupra rezultatelor cardiovasculare, 228 farmacologie și farmacodinamică, 290
 ca prevenire secundară, 481, 485-486 pentru prevenirea morții subite cardiace, 333 *Angor animi*, 280
 Indicele glezne-brahial (ABI), 462t-463t, 472
 Medicamente antiaritmice
 ca terapie adjuvantă cu defibrilator cardioverter implantabil, 329
versus defibrilatoare cardioverter implantabile, 325-327 pentru prevenirea morții subite cardiace, 325-327, 329, 334
 Studii privind antiaritmice *versus* defibrilatoare implantabile (AVID), 324-329
 Terapia anticoagulantă, 313-316
 după sindromul coronarian acut, 313-314 la pacienții cu fibrilație atrială, 314 combinat cu aspirină, 313-314 farmacogenomică, 42 ca terapie triplă, 313-316
 ca cauza calcifierii vasculare, 51-52
 Medicamente antidepressiv, 399 efecte secundare cardiovasculare, 400t-401t, 408-409 interacțiuni cu medicamente anxiolitice, 405t
 medicamente cardiovasculare, 402t-405t, 409
 Medicamente antihipertensive, 6-7, 452
 alegere de, 455 combinații de, 481 la adulți în vârstă, 436 monitorizare, 455 la pacienții obezi, 438-439 la adulții în vârstă, 436 ca prevenire primară, 452 la adulții mai tineri, 435
 Agenți antiinflamatori, 54
 Terapia antiplachetă, 303-313 mecanism de acțiune, 303 evaluarea beneficiului clinic, 246 pentru disfuncția microvasculară coronariană, 385
 ca terapie duală, 228, 305-306
 după sindromul coronarian acut, 306 după implantarea stentului, 316-318, 317f, 318t
 comparație cu terapia triplă, 316 utilizare pe termen lung, 311-312 la pacienți stabili, 306-307
 efect asupra evenimentelor cardiace adverse majore, 228
 ca prevenire secundară, 485
 ca terapie unică, 304-305
 cu noi agenți antiplachetari, 312-313 stent încorporat, 349 ca terapie triplă, 314-316
 comparație cu terapia duală, 316 utilizare după sindromul coronarian acut, 313-314
 Mecanisme comportamentale de anxietate, 398
 mecanisme biologice, 397 epidemiologie, 395
 ghiduri ale societăților profesionale privind, 393, 407
 screening pentru, 407 tratament, 399, 408-410 studii randomizate controlate de, 407
 Medicamente anxiolitice, 399
 efecte secundare cardiovasculare, 400t-401t, 408-409
 interacțiuni medicamentoase, 405t
 Aorta, calcificare, 11
 Insuficiență aortică, ischemie coronariană în, 75
 Stenoza aortică
 angină în, 74-75
 examen fizic în, 86
 Apixaban, 313
 Apixaban cu terapie antiplachetă după studiul cu sindromul coronarian acut-2 (APPRAISE-2), 313
 Lipoproteine care conțin ApoB, 39
 Apolipoproteină AI, măsurarea, 91
 Apolipoproteina B, măsurarea, 91 Apoptoză, indusă de ateroscleroză, 46, 46f APPRAISE-2 (Apixaban cu antiplachetare
 Studiul Terapia după sindromul coronarian acut-2), 313
 Studiul de adevărate revascularizării coronariene, 242-243
 APSIS (Studiul de prognostic al anginei în Stockholm), 299
 Acid arahidonic, 48, 49f
 Procesul ARCTIC, 309
 Studiu randomizat argentinian de angioplastie coronariană cu stenting *versus* chirurgie

de bypass coronarian (ERACI II), 343
 (L)-Arginina
 ca tratament al disfuncției microvasculare coronariene, 385
 efect asupra toleranței la nitrați, 285
 ca tratament al anginei refractare, 417-418
 ca tratament pentru angina pectorală stabilă, 297
 Studiul ARIC (Riscul de ateroscleroză în comunități), 3, 3f, 12
 Studiul terapilor de revascularizare arterială (ARTS), 343, 364
 Arteriografie, coronariană, 55
 Arteriole, coronare, anatomie funcțională, 55, 56f
 ARTS (Studiul de terapii de revascularizare arterială), 343, 364
 Aspirina, 303-304, 305f
 efecte adverse, 455-456
 efecte anticancerigene, 455
 efecte cardioprotectoare, 455-456 combinat cu anticoagulante, 313-314 combinat cu clopidogrel, 305-306, 305f-306f
 cu terapie anticoagulantă, 314-316, 315f
 combinat cu inhibitori P2Y12, 228, 305-306, 311-312, 319
 utilizare pe termen lung, 311-312, 311f-312f
 ca prevenire secundară, 306
 la pacienții stabili, 306-307
 ca prevenire primară, 455-456, 474-475
 dozaj, 456
 la adulții în vârstă, 436, 456
 la adulții în vârstă, 436, 456
 la adulții mai tineri, 436, 456
 ca prevenire secundară, 306, 306f, 485-486
 la pacienți stabili, 306-307, 306f-307f studiu
 ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly), 456
 Evaluarea prin angiografie coronariană computerizată a persoanelor supuse studiului de angiografie coronariană invazivă (ACCURACY), 212
 Scorul de risc ASSIGN, 461-464t
 Studiul ASSOCIATE (Eficacitatea și siguranța ivabradinei pe partea superioară a atenololului în angina pectorală stabilă), 294, 299, 418
 Astm, utilizarea p-blocantelor în, 287
 Studiul pilot de ischemie cardiacă asimptomatică (ACIP), 125
 Atenolol
 ca tratament al disfuncției microvasculare coronariene, 386
 ca tratament pentru angina pectorală stabilă
 comparație cu ivabradină, 299
 comparație cu ranolazina, 299 Ateroscleroza
 modele animale, 45
 mecanisme de bază, 45-54
 mecanisme celulare, 45, 46f
 definiție, 45
 factori etiologici, 45
 activare imună în, 45-51, 46f mediatori inflamatori în, 45, 46f-47f, 47-48
 lipide, 47f, 48-49
 proteine, 47-48, 47f
 inițiere, 45, 46f
 căile de semnalizare inflamatorie intracelulară în, 49-51, 50f
 noncoronary, 86
 patogenza, 70
 stadiu preclinic, 17-18
 progresie de-a lungul vieții, 433, 434f
 accelerare legată de fumat, 251 calcificare vasculară în, 51-52 căi extracelulare, 51-52
 căi intracelulare, 51
 Intervenția aterosclerozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate: studiul Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH), 360, 481
 Riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC) studiu, 3, 3f, 12
 Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), 3, 3f
 Boala cardiovasculară aterosclerotică.
Vezi și Boala coronariană (CAD)
 asimptomatic, screening pentru, 459-478
 rezultate adverse ale sarcinii, 466 index glezna-brahial, 472 boli autoimune, 466
 grosime intima-medială carotidă, 471-472
 Proteina C reactivă, 472 disfuncție erectilă, 466 testare pe bandă de alergare, 468-469 istoric familial de CAD prematur, 465-466
 evaluarea globală a riscurilor în, 461-465
 grupuri cu risc ridicat, 473-474
 individualizate, 461-465 probleme în, 459-460 relația cu managementul riscului,

474-475, 475t
 ecocardiografie de repaus, 468
 electrocardiografie de repaus, 467-473
 troponina, 472-473
 definiție, 1
 ca cauză de mortalitate, 459
 prevenire primară, 433-458
 la copii și adolescenți, 433
 factori de risc, 433
 subclinic, 11
 Plăci aterosclerotice
 angiografia CT coronariană a, 182-184, 183f, 185f, 219-220
 eroziune, 52f, 53
 evaluarea bazată pe rezerve de flux fracționar, 182-183, 184f
 hemoragie intraplaacă, 52f, 53-54 ruptura, 52-53, 53f
 vulnerabil, 52-54
 Sportiv, screening cardiovascular în, 469, 474
 ATLAS ACS2-TIMI 51 proces, 313-314
 Procesul de la A la Z (Aggrastat la Zocor), 105
 Fibrilație atrială
 indusă de efect, 123
 p-blocante pentru, 287
 Studiul privind fibrilația atrială-tromboliza în infarctul miocardic (ENGAGE AF-TIMI), 42
 Peptida natriuretice atrială (ANP), 102 Bloc atrioventricular, în timpul ischemiei, 234-235
 Auscultare
 cardiac, 86
 arterelor carotide, 86
 Boli autoimune, 466 Dereglarea autonomă în anxietate, 397 în depresie, 396 în stres, 397
 Autoreglare
 de flux sanguin coronarian, 69-70, 72f
 prearteriolar, 58, 59f
 Studiul AVID (antiaritmice *versus* defibrilatoare implantabile), 324-329
 Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapia de complicații la pacienții care trăiesc cu hipertensiune sistolică (ACCOMPLISH), studiu, 361-362
 B
 Angioplastie cu balon, 349
 Baltimore Longitudinal Study of Aging, 82-83
 Studiul BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), 162, 235-236, 246, 280, 344-345, 363-364, 368, 472-473
 Chirurgie bariatrică, 439
 Studiul BEACON (Better Evaluation of Acute Chest Pain with Computed Tomography Angiography), 220
 studiu BEAUTIFUL, 294, 299, 418 Benidipine, 289
 Ecuația lui Bernoulli, 73-74, 73f
 Studiul BEST (Bypass Surgery Versus Everolimus- Eluting Stent Implantation for Multi-Vessel Coronary Artery Disease), 365
 p-blocante
 mecanisme de acțiune, 285-286, 286t efecte adverse, 286-287 ca tratament pentru angina pectorală, 230
 ca tratament al fibrilației atriale, 287 efecte cardioprotectoare, 287
 în combinație cu blocante ale canalelor de calciu, 289 p-blocante (*Continuare*)
 ca tratament al disfuncției microvasculare coronariene, 385-386
 ca cauza depresiei, 408 interacțiuni medicamentoase, 289 efect asupra evenimentelor cardiace adverse majore, 227-228
 efect asupra rezultatelor testului ECG de stres, 119 implicații pentru intensitatea efortului, 258-259 farmacologie, 286 ca tratament refractar al anginei, 412 în prevenirea secundară, 485 ca tratament stabil al anginei, 281, 285-287 comparație cu blocantele canalelor de calciu, 298-299
 pentru prevenirea morții subite cardiace, 329, 333
 vasodilatatoare, utilizare la pacienții diabetici, 232
 Evaluarea mai bună a durerii toracice acute cu
 Studiul angiografie computerizată cu tomografie (BEACON), 220
 Testarea ergometrului pentru biciclete, 118, 118b, 209, 236 Sechestratori de acizi biliari, 452
 BiomarCaRE (Biomarker pentru sistemul cardiovascular
 Proiectul de evaluare a riscurilor în Europa), 100 de biomarkeri, 5-6, 11, 98-113

criterii pentru, 98b, 99 definiție, 98 pentru insuficiență cardiacă, 101-103 biomarkers inflamatori, 105-106 biomarkers lipide, 104-105
 studii de randomizare mendeliană, 37-39
 strategii de biomarkeri multipli, 106 biomarkeri pentru leziuni miocardice, activitate neuro-humo-1001039 roman, 98 roman, bazat pe omic, 106-110, 107i biomarkeri genomici, 107 biomarkeri lipidomici, 110 biomarkeri metabolomici, 110 biomarkeri proteomici, 110 biomarkeri transcriptomici, 107-110 valoare prognostică renală, 107-110 valoare prognostică, 12403 de utilizare renală, 12403
 220 de funcție vasculară, 100-103
 Bisoprolol, 287
 Fluxul de sânge
 coronarian. *Vezi și* Autoreglare disfuncție microvasculară coronariană, 69-70, definiția 72f, 55 în diastolă, 55, 62-63 diferențiat de fluxul sanguin miocardic, 55
 în vasodilație dependentă de endotelu, 61-62 rezistență extravasculară, 56f, 58
 vasodilație mediată de flux, 58, funcție 59f, 69-70
 evaluare invazivă, 60b mediatori ai, 69-70, 71t vasodilație metabolică, 57, 57f control neurohumeral, 58-60 evaluare neinvazivă, 60b
 autoreglare prearteriolară, 58, 59f vasoconstricție a, 62 miocardică
 definiție, 55, 150-152
 diferențiat de fluxul sanguin coronarian, 55
 evaluare neinvazivă, 60b, 65 cuantificare, 150-152, 153f, 160 reglementare, 55-60
 Măsurarea tensiunii arteriale, 83, 452
 Tensiunea arterială. *Vezi și* Hipertensiune arterială;
 Hipotensiune
 în timpul electrocardiografiei de stres, 124
 Indicele de masă corporală (IMC), 83, 437-438, 483 sănătos, 255
 ca măsură de adipozitate, 273-275
 Greutatea corporală
 efectul exercițiului asupra, 262
 câștig, prevenire a, 277 pierdere
 efect asupra factorilor de risc cardiovascular, 483
 impact asupra bolii coronariene, 276-277
 Greutatea corporală. *Vezi și* Obezitate normal, 483
 Borg Scale of Perceived Exertion, 119, 119t
 Bosentan, ca tratament stabil al anginei, 297
 Bradicardie, evaluarea, 86 Alăptarea, ca contraindicație a terapiei cu statine, 449-450
 Sindromul inimii frânte, 380
 Bruits, 86
 Peptidă natriuretice de tip B (BNP), 99-102, 101f, 243-244



- Blocuri de ramuri fascicule, 114-116
ca contraindicație pentru testele de stres ECG, 123
dezvoltarea în timpul testării de stres ECG, 123
stânga, 114-116, 123
ECG în, 236 dreapta, 114-116, 123
- Bypass Angioplastie Revascularizare
Investigație 2 Diabet (BARI-2D) Studiu 162, 235-236, 246, 280, 472-473
- Chirurgie by-pass versus implantarea de stent cu eluție de everolimus pentru studiul bolii coronariene cu mai multe vase (BEST), 365
- C**
Plasture CABG (probă de plasture de grefă de bypass arterial coronarian), 330t, 331
CAC. *Vezi* scorul calciului coronarian (CAC).
Calcificare, vasculare, 51-52 arteriale, 11
coronare, 17-18, 182 căi extracelulare, 51-52
căi intracelulare, 51
Antagoniști de calciu. *Vezi* Blocante ale canalelor de calciu
Blocante ale canalelor de calciu
mecanisme de acțiune, 287-288 efecte adverse, 289 ca tratament pentru angina pectorală, 230, 288, 292 comparație cu p - blocante, clasificare 298-299, 287-288, 288t ca tratament al spasmului arterei coronare, 234-235
ca tratament al disfuncției microvasculare coronariene, 386
dozaj, 288t
interacțiuni medicamentoase, 289
efect asupra fluxului sanguin coronarian, 74
efect asupra evenimentelor cardiace adverse majore, 228
ca tratament al bolii cardiace ischemice, 288t roman, 289 farmacocinetică, 289 ca tratament refractar al anginei, 412 efecte secundare, 288t
Cohorta CALIBER (Cercetarea bolilor cardiovasculare folosind Linked Bespoke studies and Electronic Health Records), 242-243
Studiul CAMELOT (Compararea Amlopidinei vs Enalapril pentru Limitarea Apariției Trombozei), 289
Sistemul de clasificare/clasificare a anginei pectorale a Societății Canade de Cardiovasculare, 82, 82t, 229, 229t
Studiul canadian asupra defibrilatorului implantabil (CIDS), 328
CAPARES (Studiu de restenoză cu amlopidină a angioplastiei coronare), 289
CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirina la pacienții cu risc de evenimente ischemice), 304-305
Dioxid de carbon, efect asupra curbei de disociere a oxigenului, 72
Stop cardiac, supraviețuire după, 5
Studiul Cardiac Stop Survival in Hamburg (CASH), 327-328
Cateterismul cardiac
numărul anual efectuat, 2 ca test de diagnostic inițial, 210
Sistemul de conducere cardiacă, alimentarea cu sânge la, 115f
Studiul privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II), 287
Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă, 185-191. *Vezi, de asemenea*, Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă de stres pentru viabilitatea miocardică și evaluarea cicatricilor, 185-187, secvențe 190f și achiziție de imagini, 185-187, 186f-187f
Pompă cardiacă, 56
Reabilitare cardiacă, 227, 263-266, 264f, 486
componente de bază, definiție 264-266, referire limitată și înscriere la 264-266, 266, 267b
pentru pacienții cu angină refractară, 426
Sindrom cardiac X, 75, 374-376 CARDIA (Risc de artere coronare)
Studiul Dezvoltarea la adulții tineri), 12
Studiul CARDia (Revascularizarea arterelor coronare în diabet), 364
Scorul de expresie a genei CardioDx, 220
Studiul CARDIoGRAM (Boala artera coronariană, replicare și metaanaliza la nivelul genomului), 107
Cardiomiopatie hipertrofică modificări structurale microvasculare în, 60-61
ca factor de risc de ischemie miocardică, 75
examen fizic în, 86 dilatat idiopatic, 75 ischemic
bypass coronarian, 345 ca cauză de invaliditate, 16-17
Takotsubo (indus de stres), 380 Resuscitare cardiopulmonară, efect asupra supraviețuirii
stopului cardiac, 5
Fitness cardiorespirator, 258 efecte benefice, 259-260, 262 definiție, 258 impact asupra paradoxului obezității, 275, 276f
Cercetarea bolilor cardiovasculare folosind studii Linked Bespoke și cohorta Electronic Health Records (CALIBER), 242-243
Boala cardiovasculară. *Vezi* și Boala coronariană (CAD)
costuri de, 2
perspectiva globală asupra, incidența 16-32, 2-4 riscul pe viață de, 2-3, 3t ca cauză de mortalitate, 2, 16 efectul tranziției epidemiologice asupra, 16, 17f rate de mortalitate ajustate în funcție de vârstă, 16 diferențe de gen, 4 diferențe rasiale, 4 recurențe, predicție, 12-13, 13t estimarea riscului, 12-13, 13f factori de risc
identificarea, 83 la femei, 235
Medicamente cardiovasculare. *Vezi, de asemenea*, numele unor medicamente specifice
generic, ca prevenție primară, 28 de interacțiuni cu
medicamente antidepressiv, 402t-404t, 409 medicamente anxiolitice, 402t-404t
Studiul privind rezultatele cardiovasculare pentru persoanele care utilizează strategii de anticoagulare (COMPASS), 108, 314
Studiul privind rezultatele cardiovasculare privind Lingagliprin versus Glimepiridă în Diabetul de tip 2 (CAROLINA), 357
Proceduri cardiovasculare, număr anual efectuat, 2
Studiul CARE (Colesterol și evenimente recurențe), 237
Studiul CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina), 293, 413
Studiul CAROLINA (Cardiovascular Outcome Trial of Lingagliprin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes), 357
Arterele carotide, auscultarea, 86
Grosimea intima-medială carotidiană, 462t-463t
ca instrument de screening, 471-472
Carvedilol, 287
utilizarea la pacienții diabetici, 232
Carvedilolul Hibernare reversibilă Ischemie Trial, Marker de succes (CRACIUN), studiu, 164
Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET), 287
Studiul CarvedilolI Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS), 287
Procesul CASH (Supraviețuirea arestului cardiac la Hamburg), 327-328
Studiul CASPAR (Coronary Artery Spasm as a Frequent Cause for Acute Coronary Syndrome), 381
CASS (Studiu de chirurgie a arterei coronare), 81, 342, 347
Ablația cu cateter, la supraviețuitorii unui stop cardiac brusc, 329
CCTA. *Vezi* Angiografie coronariană computerizată
Studiul CECat (Cost-eficacitatea testării cardiace noninvasive), 165
Terapie celulară, pentru angina pectorală refractară, 421-422, 421f
Studiul CESAR 2 (Clinical European Studies in Angina and Revascularization), 296
CFR. *Vezi* Rezerva de flux coronarian (CFR)
Studiul CHARISMA (Clopidogrel pentru Risc Aterotrombotic Înalț și Stabilizare Ischemică, Management și Evitare), 306-307, 307f, 362 CHD. *Vezi* Boala coronariană (CAD) Terapia de chelare, pentru angina pectorală stabilă, 298
Chemokine, 47f, 48
Dureri în piept. *Vezi* și angina pectorală clasificare clinică, 79-80, 79t, 80f, 206, 206t nou debut, 204
evaluare inițială, 204 nonanginoase, probabilitate CAD în, 81, 81t-82t
testare cardiacă neinvazivă în, probabilitate pretest, 206-208, 207t
Copii, factori de risc pentru boli cardiovasculare în, 16
Medicamente din plante chinezești, ca tratament refractar al anginei, 419
Studiul privind colesterolul și evenimentele recurențe (CARE), 237
Eflux de colesterol, 93-94, 94f Studiul CHRISTMAS (Carvedilol Hibernation reversible Ischemia Trial, Marker of Success), 164
Boala cronică de rinichi
ca factor de risc de boală cardiovasculară
aterosclerotică, 467
intervenție coronariană percutanată în, 345
Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 84 p - blocante utilizarea în, 287
Ocluzii totale cronice, percutanate intervenții coronariene pentru, 419
CIBIS-II (bisoprolol pentru insuficiență cardiacă)
Studiul studiu, 287
CIDS (defibrilator implantabil canadian)
Studiul, 328
Cilnidipină, 289-290 Cimetidină, interacțiune cu calciul
blocante de canale, 289
Ritmuri circadiene, tulburări legate de depresie, 397
Procesul CLARITY, 306
Studiul clinice europene în angină și Studiul de revascularizare (CESAR 2), 296
Evaluare clinică, 79-87 Rezultate clinice folosind
Studiul privind revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor (COURAGE), 125, 162, 208, 218, 231, 280, 341-342, 363 Studii clinice. *A se vedea, de asemenea*, studii clinice specifice femei în, 80
Clonidina, ca tratament al disfuncției microvasculare coronariene, 386 Clopidogrel, 304-307
combinat cu aspirină, 305-306, 305f-306f cu terapie anticoagulantă, 314-316, 315f
comparație cu
aspirina, 304-305
prasugrel, 307-308, 308f
ticagrelor, 309-311, limitări 310f, 307
utilizare pe termen lung, 312 ca terapie antiplachetă unică, 304-305 Clopidogrel pentru aterotrombotic ridicat
Risc și stabilizare ischemică,
Studiul privind managementul și evitarea (CHARISMA), 306-307, 307f, 362 Clopidogrel versus Aspirina la Pacienții la
Studiul privind riscul de evenimente ischemice (CAPRIE), 304-305
Cascada de coagulare, 303, 304f CMR.
Consultați Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă
Factori de coagulare, ca biomarker CAD, 5-6
CODIACS (Comparația depresiei
Intervenții după sindromul coronarian acut), 406
Terapie cognitiv-comportamentală, 387 Boala vasculară de collagen, 10 Evaluarea combinației de ranolazină
În procesul de angină stabilă (CARISA), 293, 413
Combinație de metotrexat de întreținere
Trial Infliximab (COMMIT), 306 COMET (Carvedilol sau Metoprolol
Procesul european), 287
COMMIT (Combinație de întreținere
Methotrexate-Infliximab Trial), 306
Intervenții comunitare, pentru prevenirea bolii cardiace ischemice, 29-31 în țările cu venituri mari, 30 în țările cu venituri mici și medii, 31
Comparația dintre amlopidină și enalapril pentru a limita apariția trombozei (CAMELOT), 289
Comparația intervențiilor depresive după sindromul coronarian acut (CODIACS), 406
Studiul COMPASS (Rezultatele cardiovasculare pentru persoanele care utilizează strategii de anticoagulare), 108, 314
Angiografie tomografie computerizată. *Vede*
Angiografie coronariană tomografie computerizată (CCTA)
Imagistica de perfuzie miocardică tomografie computerizată, 184-185, 185f
Vase de conductanță, 55, 56f CONFIRMĂ (Angiografie CT coronariană
registru Evaluare pentru rezultatele clinice), 206
Insuficiență cardiacă congestivă. *A se vedea* studiul COPERNICUS (CarvedilolI Prospective Randomized Cumulative Survival) pentru insuficiență cardiacă, 287
COPES (Evaluare psihosocială coronariană Studii), 406
Arc corneean, 84, 85f
Angiografie coronariană, 174-185, 194. *A se vedea, de asemenea*, definiția angiografiei coronariene computerizate (CCTA), 194
protocoale imagistice, 174-176 limitări, 194
valoare prognostică, 237, 239f cantitativ, 194 revascularizare bazată pe, 347 ca instrument de evaluare a riscului, 237, 239f Angioplastie coronariană Amlopidină
Studiul de restenoză (CAPARES), 289
- Artere coronare
calcificare, 11
tomografie computerizată angiografie de, 17-18
grosime intima-media (IMT), 11, 462t-463t, 471-472
stenoză
angiografie tomografie computerizată coronariană, 17-18, 178f, 180-181
rezerva de flux coronarian în, 73-74, 73f, 128
evaluarea bazată pe rezerve de flux funcțional, 347-348
cu ischemie miocardică, imagistica de perfuzie miocardică cu radionuclizi 218, 149-152, 149f
fără ischemie miocardică, 218
Arteriografie coronariană, 55
Bypass coronarian (CABG) conducte arteriale în, 339 în boală cronică de rinichi, 345
complete versus incomplete, 347 complicații, 339-340, 340f tomografie coronariană computerizată angiografie după, 179, 181f la pacienții cu diabet zaharat, 344-3434 în indicații pentru diabetici, 344-345
cardiomiopatie, 345 abordări mai puțin invazive, 340 în CAD multivasale, 340, 340t
scor inițial SYNTAX, 343, 344f comparație cu intervenția coronariană percutanată, 343 în boala principală stângă neprotejată, 343
la pacienții obezi, 272-273, 272t-273t versus intervenția coronariană percutanată, 337, 339
anterioară, după intervenția coronariană percutanată, 345-346 după prevenirea secundară, 340 tendințe temporale în, 338-339
Plasture de grefă de bypass arterial coronarian (CABG)
Patch) încercare, 330t, 331
Scorul calciului coronarian (CAC), 209, 211-212
la indivizi asimptomatici, 462t-463t, 469-471, 470t
linii directe pentru, 210t, 212 limitări, 471 selectarea pacientului pentru, 211
Boala coronariană (CAD) angiografică, imagistica de perfuzie miocardică de stres, 153-155, 155f
definiție, 1
etiologii, 303-320
scopurile terapiei în, 227-233
incidența, 3
ischemic, incidență, 4 risc pe parcursul vieții, 12 prevenirea evenimentelor adverse cardiace majore în, 227-228
ca cauză de mortalitate, 1, 16
efectul modificării factorilor de risc pe, 4
diferențe de gen, 4
tendențe internaționale, 4
factori rasiali, 4
rata mortalității, 234

Boala coronariană (*Continuare*) ca factor de risc de ischemie miocardică, 73-74, 73f-74f istorie naturală, 227 neobstructiv, 216-217 diagnostic bazat pe imagistică, 216-217 tratament, 216-217

492 obstructiv

rezerva de flux coronarian în, 65 probabilitate pretest, 206-208, 207t prematur, istoric familial de, 465-466 prevalență, 1-2 supraestimare, 81-82 prevenire primară. *Vezi* Prevenirea primară, a bolii coronariene estimarea probabilității, 81-82, 81t-82t estimarea riscului, 12 prevenire secundară. *Vezi* Prevenirea secundară, a bolii coronariene

Studiul de replicare și meta-analiză a genomului (CARDIOGRAM) pentru boala coronariană, 107

Studiul de revascularizare a arterei coronare în diabet (CARDia), 364

Studiul privind dezvoltarea riscului arterei coronariene la adulții tineri (CARDIA), 12

Spasmul arterei coronare ca cauză frecventă pentru sindromul coronarian acut (CASPAR), 381

Spasme de artere coronare, 234-236 Studiul de chirurgie a arterei coronare, 342 Studiul de chirurgie a arterei coronare (CASS), 81, 347

Angiografia coronariană tomografică computerizată (CCTA), 17-18 avantaje și dezavantaje, 208-209, 209t de plăci aterosclerotice, 182-184, 183f, 185f, 219-220

Estimarea probabilității CAD și, 81-82 comparație cu testarea funcțională, 212-215, 213t, 214f-215f, 217 rentabilitate, 217 definiție, 174 acuratețea diagnosticului, 176, 208t, 212 fracțional de flux, linii de rezervă și ghiduri calculate pentru 22019 191, 212 protocoale imagistice, 174 pentru predicția ischemiei, 180-181 negative, 180-181 de anatomie coronariană normală, 175f caracteristicile pacientului pentru, 174-176, 176b selectarea pacientului pentru, 211-213 de pacienți cu bypass, grefe, 179 pacienți cu grefe, 17918179 180f valoare prognostică, 237 mod de achiziție declanșat prospectiv de ECG axial, 174-176, 177f înaltă, 174-176, 177f dozare/expunere la radiații în, 176, 215-216, 216t studii clinice randomizate, 176-179, 179t, 212-215, 214f-215f mod de achiziție retroactiv ECG, 174-176, 177f ca instrument de evaluare a riscurilor, 237, 239f siguranța și eficacitatea, 208 ca instrument de screening, 471

Registrul de evaluare a angiografiei CT coronariene pentru rezultatele clinice (CONFIRM), 206

Rezervă de flux coronarian (CFR), 194-195 calcul, 60 în stenoza coronariană, 73-74, 73f definiție, 60, 60b, 70, 150-152, 194-195, 195f măsurare ecocardiografică, 382, 383f inhibiție, 70 măsurare invazivă, 194-195, 201 în hipertrofia ventriculară stângă, 74-75 limitări, 195 în timpul dilatației coronariene maxime, 60f în disfuncția coronariană microvasculară, 160-161, 161t, 162f în ischemia miocardică, 128 normale, 195, 237 în CAD obstructivă, 65 Imagistica de perfuzie miocardică PET, 150-152, 153f, 157-161, 157f valoare prognostică, 237

Boala coronariană. *Vezi* Boala coronariană (CAD)

Microcirculația coronariană, indicele rezistenței microcirculatorii a, 201 Disfuncție microvasculară coronariană, 55-68 cu angină pectorală și CAD fără obstrucție (ANOCA) anormale legate de nocicepția cardiacă, 387 detectarea, 374 tratament, 387 evaluare, 60b clasificare clinică, 63-66 tip 1, 63-65 tip 3, 65-66 tip 4, 66 rezerva de flux coronarian în, 160-161, 161t, 162f mecanisme ale, 60-63, 60b mecanisme extramurale, 56f, 62-63 modificări functionale, 59f, 61-62 modificări structurale, 60-61 impact prognostic, 160-161, 161t terapie cu ranolazina, 415 angină refractară, 425 cu CAD semnificativ, 379 cu CAD stabil, 65-66

cu boală miocardică structurală și infiltrativă, 379-380 cu cardiomiopatie Takotsubo, 380 Studii de evaluare psihosocială coronariană (COPES), 406 Testarea reactivității coronariene, invazivă, 380-381, 380f, 382f răspuns dependent de endotelu în, 381 răspuns nedependent de endotelu în, 380-381

Reductor de sinus coronarian pentru tratament

Studiu de angină refractară (COSIRA), 420 Reducerea sinusului coronarian, 420, 420f Fenomen de curgere lentă coronariană, 380 Furt coronarian, cu insuficiență aortică, 75 Rezistență vasculară coronariană, în CAD, 73-74, 74f

Grupul Internațional de Studiu al Tulburărilor Vasomotorii Coronare (COVADIS), 424 Cortizol, creștere legată de depresie a, 397 Scorul de expresie a genei Corus CAD, 217 COSIRA (Reductor de sinus coronarian pentru Studiul Tratamentul anginei refractare), 420 Cost-eficacitatea cardiacă neinvazivă Studiu de testare (CECaT), 165 COURAGE (Utilizarea rezultatelor clinice Studiul de revascularizare și evaluare agresivă a medicamentelor), 125, 162, 208, 218, 231.280 COVADIS (Tulburări de vasomotie coronariană Grupul de studiu internațional), 424 proteină C reactivă, 5-6, 99, 105-106 la indivizi asimptomatici, 459, 462t-463t relație cauzală cu CAD, 105 studii de asociere la nivelul genomului, 37 studii de randomizare mendeliană, 39 valoare prognostică, 105-106, 220, 243-244 ca instrument de screening, 459 reducerea legată de terapie cu statine, 106 Trial CURE, 306 CURRENT-OASIS 7 Trial, 304 Ciclooximetrie, 118, 118b, 209, 236 Calea ciclooxigenazei, 48, 49f Cystatin C, 1034, 103-49f antiinflamator, 47f, 48 proinflamator, 47-48, 47f

D

Danshen, ca tratament al anginei refractare, 419 Dantonc, ca tratament al anginei refractare, 419

Studiu DAPT (terapie antiplachetă dublă), 12, 246, 317, 317f

DASH (Abordări dietetice pentru a opri hipertensiune arterială) dieta, 256, 436-437, 455 Da Vinci, Leonardo, 321 inhibitori DDP-4, 297 Deces, legat de CAD, definiție, 1 DECIZIE Proces CTO, 419

DEFACTO (Determinarea fracțională Rezerva de flux prin angiografie computerizată anatomică), studiu, 219-220 Amână procesul, 196, 348 Defibrilator în infarctul miocardic acut Trial (DINAMIT), 323, 330t, 332 Boală degenerativă, întârziată, 16, 17f Depresie, la pacienții cu CAD, 391-411, 485 mecanisme comportamentale, 397-398 mecanisme biologice, 395-397, 395f-396f, epidemiologie profesională liniile directoare ale societăților pentru, 391-393, 405-407 Depresia, la pacienții cu CAD (*Continuare*) ca tulburare recidivă, remisivă, 409-410 screening pentru, 407, 485 tratament, 408-410 opțiuni, 398-399, 398f studii randomizate controlate ale 405-406, 406f

Detectarea ischemiei la asimptomatici Studiu pentru diabetici (DIAD), 473 Determinarea rezervei de flux fracționar prin angiografia anatomică computerizată tomografică (DEFACTO), 219-220

Diabet și Stent cu eluție de sirolimus (DIABET), 367-368 Diabet zaharat angina pectorală concomitentă cu, 232, 235-236 ca cauză de ateroscleroză, 45 chirurgie bariatrică în, 439 utilizarea p-blocante în, 286 CAD în evaluarea riscurilor, 235-236 screening-ul riscului, 473 severitatea, 232 ca factor de risc CAD, 7-8, 235-236, 250 diferențe de gen în, 235 studii de asociere la nivelul întregului genom, 37 prevenire secundară, 479-480 la femei, 235 ratele mortalității cardiace, 157-159, 159f bypass coronarian în grefa,

344- 345 rezerva de flux coronarian în, 157-159 ca cauză a disfuncției microvasculare coronariene, 64 medicamente pentru scăderea glicemiei pentru, 232, 480 terapie hipolipemiantă în, 481 ca factor de risc de ischemie miocardică, 71-72 intervenție coronariană percutanată în, 344-345

descoperiri fizice în, 84 factori de risc, 8 ca factor de risc de ischemie miocardică silențioasă, 82-83

DIABET (Diabet zaharat și sirolimus Stent) proces, 367-368

DIAD (Detectia ischemiei în Studiu pentru diabetici asimptomatici), 473 Diastolă, flux sanguin coronarian în, 55, 62-63 Abordări dietetice pentru stoparea hipertensiunii (DASH) dieta, 256, 436-437, 455 Dieta. *Vezi* Nutriție cardioprotector, 8, 26, 250, 255, 436-437, 437t cu conținut scăzut de carbohidrați, 483 cu conținut scăzut de grăsimi, 483 Mediterana, 255-256, 483-484 pentru prevenirea secundară a CAD, 483-484, 484t, 484b creșterea lipidelor, 90 Digoxină, efect asupra rezultatelor testelor ECG de stres, 119

Dihidropiridine, ca tratament al anginei, 230 Diltiazem farmacocinetică, 289 ca tratament anginei vasospastice, 289 DINAMIT (Defibrilator în Acute Myocardial Infarct Trial), 323, 330t, 332 Dipiridamol, ca agent de testare a stresului, 147, 148t în ecocardiografia de stres, 130-131, 130f-131f

Ani de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY), legați de boala cardiacă ischemică, 16-19, 18f în Asia de Est/Pacific, 20f-21f, 22 în Europa de Est/Asia Centrală, 20-22, 20f-21f în țările cu venituri mari, 18-19, 20f-21f în America Latină/Caribee, 20f-21f, 22 în Africa de Nord/Orientul Mijlociu, 20f-21f, 23 în Asia de Sud, 20f-21f, 23 în Africa Subsahariană, 20f-21f, 23-24 Povara bolii, a bolii cardiace ischemice, 16-18 global, 16-18 pe regiune, 18-24 în țările cu venituri mari, 18-19 Diuretice, ca terapie antihipertensivă, 455 Dobutamina, ca agent de test de stres, 129-130, 130f, 147, 148t, 187-188 Acid docosahexaenoic, 48-49, 458 Medic Rutineri, 458 Evaluare Studiul Influence Management Strategy at Coronary Angiography (RIPCARD), 348 Terapia antiplachetă dublă, 228, 305-306 după sindromul coronarian acut, 306 după implantarea stentului, 316-318, 317f, 318t comparație cu terapia triplă, 316 utilizare pe termen lung, 311-312 la pacienți stabili, 306-307

Scorul pentru terapia antiplachetă dublă (DAPT), 318, 318t

Studiu de terapie antiplachetă dublă (DAPT), 12, 246, 317, 317f

Baza de date Duke de boli cardiovasculare, 81, 82t

Scor Duke Treadmill, 124, 125f, 126, 209, 236 Exercițiu dinamic pentru brațe, 118 Dislipidemie. *Vezi* de asemenea Hipertigliceridemie; Lipoproteine cu densitate joasă (LDL) ca cauză de ateroscleroză, 45 ca factor de risc CAD, 6, 250 studii de asociere la nivel de genom, 36-37, 38f ca factor de risc de ischemie miocardică, 73 constatări fizice în, 83-84 secundar, 90, 91t prevenire secundară, 481-482

E

Cutele lobului urechii (semmul Frank), 84-85, 86f Identificarea precoce a subclincilor Studiul Ateroscleroza prin cercetarea imagistică noninvazivă (EISNER), 470

Ecocardiografie contrast, 134-136, 382 imagistica intermitentă, 134-135, 135f cuantificarea perfuziei miocardice, 135, 135f imagistica în timp real, 134

Ecocardiografie, 128-141.e.1. *Vezi* de asemenea

Ecocardiografia de stres a complicațiilor structurale legate de CAD, 144-145 anevrism ventricular stâng, 144, 144f pseudoanevrism ventricular stâng, 144, 145f formarea trombului ventricular stâng, 144-145

ca instrument de evaluare a riscului CAD, contrast 236-237, pentru opacificarea ventriculului stâng, 133-134 administrare de substanțe de contrast, 134 substanțe de contrast, 133, 134t rentabilitate, 134 imagistica substanțelor de contrast, 133-134 siguranța agenților de contrast, 134 contrast, pentru evaluarea perfuziei miocardice, 134-136, 382 imagistica intermitentă, 134-135, 135f cuantificarea perfuziei miocardice, 135, 135f imagistica în timp real, 134 pentru detectarea CAD, 128-136 ecocardiografie miocardică de contrast, 134-136 Fiziopatologia ischemiei miocardice, 128, 129f mișcarea peretelui regional se modifică în, 128-129, 131-132 ecocardiografie de repaus, 129 ecocardiografie de stres, 129-133 diagnostic avantaje și dezavantaje, orientări 209t pentru, 210 pentru evaluarea funcției ventriculare stângi, 136-144 evaluarea fracției de ejeție, 136-137, 136f disfuncție diastolică a ventriculului stâng, 140-141, 140f disfuncție ventriculară stângă, 141-144, 146.e1f mecanica miocardică, 137-140, 137f, 138t tulpină miocardică, 138-140, 139f viteze miocardice, 137-138 evaluare cantitativă, 136-140, 136f odihnă, 129 pentru detectarea CAD, 129 ca instrument de evaluare a riscurilor, 468 ca instrument de evaluare a riscurilor, 236-237, 468 Țigări electronice, 255 Studiul Economics of Noninvasive Diagnosis (END), 165 Edem miocardic, 63 Efectul molsidominei asupra endotelului Disfuncție la pacienții cu Studiul privind angina pectorală (MEDCORE), 417 Eferocitoză, 46, 49

- Studiul privind eficacitatea și siguranța ivabradinei pe lângă atenolol în angina pectorală stabilă (ASSOCIATE), 294-299, 418
- Studiul privind eficacitatea ranolazinei în angina cronică (ERICA), 413
- Efonidipină, 290
- Acid eicosapentaenoic, 48-49, 452
- Studiul EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research), 470
- Anomalii electrocardiografice, ca factor de risc CAD, 1, 5-6
- Electrocardiografie (ECG). *Vezi și* Electrocardiografie de stres
- 12 derivații, în evaluarea durerii toracice cu debut nou, 205-206
- Ghidurile ACC/AHA, 114, 115t indicații pentru, 114-127, 115t întârzieri de conducere intraventriculară, 114-116
- unde Q persistente și noi, 116-117, 116f ectopie ventriculară, 116 în repaus ca instrument de evaluare a riscului de boală coronariană, 236
- ca instrument de evaluare/screening a riscurilor, 236, 467-468
- utilizare la indivizi asimptomatici, 462t-463t
- Terapia electroconvulsivă, 399
- Empagliflozin, 480
- Enalapril, efecte cardioprotectoare, 289
- Disfuncție endotelială, 61-62
- Funcția endotelială, îmbunătățirea legată de ivabradină, 294
- Endotelin-1, 70
- Blocarea receptorilor endotelinei-1, ca tratament refractar al anginei, 425
- Aportul de energie, pentru o greutate corporală sănătoasă, 255
- Contrapulsare externă îmbunătățită (EECP), 386-387, 426
- Studiul ENRICH (Enhancing Recovery in CHD Patients), 405
- Factori de risc de mediu, pentru CAD, 10-11
- Arterele epicardice anatomie funcțională, 55, 56f vizualizare, 55
- Tranziția epidemiologică, 16, 17f
- Epidemiologia CAD cronică, 1-15 surse de date în, 1 definiții în, 1-5
- Analgezie epidurală, pentru angina pectorală refractară, 423
- Studiul ERACI II (Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty with Stenting Versus Coronary Bypass Surgery), studiu 343
- Disfuncția erectilă, 466
- Studiul ERICA (Eficacitatea ranolazinei în angina pectorală cronică), 413
- Escitalopram, 424
- Estrogen
- ca tratament refractar al anginei, 418
- ca tratament pentru angina pectorală stabilă, 297
- Terapia de substituție cu estrogeni, 10
- Sondaj EUROASPIRE IV, 250, 266
- Proces EURO-CTO, 419
- Studiul EUROPA (European Trial On Reduction of cardiac events with Perindopril), 282, 290-291
- Societatea Europeană de Ateroscleroză, ghiduri de evaluare a hiperlipidemie, 104
- Studiul european de chirurgie coronariană, 342
- Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică, 393
- Agenția Europeană pentru Medicamente, 314
- Societatea Europeană de Cardiologie
- Declarația de asociere a poluării aerului/bolilor cardiovasculare, 10
- ghiduri de farmacoterapie pentru angina pectorală, 296 ghiduri de testare CAD neinvazivă, 208t, 210-212, 213t
- Societatea Europeană de Cardiologie/Societatea Europeană de Ateroscleroză Ghid de screening al factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare, 461, 462t-463t, 465
- Ghid pentru colesterol/dislipidemie, 442-443, 482, 482t
- ghiduri pentru hipertensiune arterială, 443b, 453-455, 453t-454t
- Societatea Europeană de Cardiologie Evaluare Sistematică a Riscului Coronar (ESC SCORE), 100
- Studiul european privind reducerea evenimentelor cardiace cu Perindopril (EUROPA), 282, 290-291
- EXAMINARE proces, 357-358t
- EXCEL (Xience Everolimus-Eluting Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization), 346, 367
- Exercițiu aerobic, 117, 259-260, 262, 437, 437t la pacienții cu angină, 231, 262-263 efecte benefice, 231, 262 risc cardiac de, 263, 265t definiție, 258
- ca terapie pentru depresie, 399 durată, 260 efect asupra nivelului lipidelor, 262
- frecvență, 260 la pacienții cu insuficiență cardiacă, 266 intensitate, 258-260, 259t ca antrenament pe intervale, 260 fiziologia, 117
- recomandări privind, 263, 263b, 265t
- ca antrenament de rezistență, 261
- ca prevenire secundară, 484
- ca factor de risc de moarte subită cardiacă, 5
- Capacitate de exercițiu, 81, 469
- Test de stres la efort. *Vezi și* Testul pe bandă de alergare pentru exerciții; Ecocardiografie de stres, exerciții fizice
- linii directe pentru, 210-211
- Toleranță la efort, scădere legată de p - blocante, 286
- Test pe bandă de alergare de efort, 117-118
- avantaje, 209 ca instrument de evaluare a riscului CAD, 236 ca instrument de screening CAD, 468-469
- contraindicații pentru, 209 fals pozitiv, 381
- ghiduri pentru, 210-211
- perspectivă istorică, 117 ca test de diagnostic inițial, 211, valoare de diagnostic inițială, 211
- 211, prognostic, protocol pozitiv 118b utilizare la indivizi asimptomatici, 462t-463t
- fără imagistică cardiacă, 210-211
- Terapia cu unde de șoc extracorporală, pentru angina pectorală refractară, 425-426
- Rezistență extravasculară, 56f, 58
- Ezetimibe, 450
- în terapia antihipertensivă combinată, 482
- efect asupra rezultatelor cardiovasculare, 228
- F**
- FAME 1 (Rezerva de curgere fracționată versus angiografie pentru evaluarea multivase 1) proces, 196-197, 197f, 348
- FAME 2 (Rezerva de curgere fracționată versus angiografie pentru evaluarea multivase 2) proces, 197-199, 198f, 199t, 348
- Hipercolesterolemie familială, 83-84, 85f, 444, 446f
- genetică, 33, 34t, 39-40 testare genetică pentru, 39-41 niveluri de lipoproteine cu densitate joasă în, 88
- Istoric familial, de CAD prematur, 460-461, 465-466
- Trial FAMOUS-NSTEMI (Rezerva de flux fracționară vs angiografie în ghidarea managementului pentru optimizarea rezultatelor în IM fără supradenivelare de segment ST), 348-349
- Fasudil, 297, 386
- mechanism de acțiune, 297, 298f
- Acizi grași, 256, 270-271
- Fenofibrat, 452
- Fibre, dietetice, 257
- Fibrați, 89-90, 90t, 452
- Grosimea capacului de fibroaterom, 199-200, 200f
- Factorul 2 de creștere a fibroblastelor, ca tratament stabil al anginei, 298
- Terapia cu factor de creștere a fibroblastelor, pentru angina pectorală refractară, 421
- Ecuția Fick, 117
- Consumul de pește, efecte cardioprotectoare, 257, 480b, 483-484
- Ulei de pește, 48-49, 257, 329
- Fitness, 81
- definiție, 258
- utilizarea în predicția riscului CAD, 469
- Acid folic, efect asupra toleranței la nitrați, 285
- Trial FOURIER, 360
- Rezervă fracționată de flux (FFR), 195-199, 195b
- pentru evaluarea plăcii aterosclerotice, 182-183, 184f
- calcul, 237
- utilitate clinică, 196-199, 196t, 197f
- comparație cu ultrasunetele intravasculare, 199
- Rezervă fracțională de flux (*Continuare*) pentru evaluarea stenozei arterei coronare, 347-348
- definiție, 195, derivarea 195f, 195f în plasarea de stent cu eliberare de medicament, 196-197 indicații pentru, 348b
- măsurare invazivă, 195-199
- cu indice de măsurare a rezistenței microcirculatorii, 201 valori normale, 237
- intervenție coronariană percutanată bazată pe, 196-199, 348-349
- Tomografie computerizată cu rezervă fracțională de flux (FFR-CT), 174, 181, 181f
- calcul, 219f implicație pentru coronariană, 22219
- prezentare generală, 218-219
- Rezerva de flux fracționară versus angiografie pentru evaluarea multivase
- 1 (FAME 1), 196-197, 197f, 348
- Rezervă fracțională de flux versus angiografie pentru evaluarea multivase 2 (FAME 2), 197-199, 198f, 199t, 348
- Rezerva de flux fracționară vs angiografia în ghidarea managementului pentru optimizarea rezultatelor în IM fără supradenivelare a segmentului ST (FAMOUS-NSTEMI), 348-349
- Modelul de risc pentru boala coronariană Framingham, 239-240, 471
- Framingham Heart Study, 12, 26, 33, 84, 108, 234
- Semnul Frank (pliurile lobului urechii), 84-85, 86f
- LIBERTATE (Revascluarizare viitoare)
- Studiul de evaluare la pacienții cu diabet zaharat, 27, 345, 363, 365, 368-369
- Consumul de fructe, 8, 255, 436-437, 480b, 483-484
- Capacitate funcțională, 81
- Testarea funcțională neinvazivă combinată cu testarea anatomică, 218-219
- comparație cu testarea anatomică, 217
- Studiile PROMISE și SCOT-HEART, 212-215, 213t, 214f-215f, 217, 223
- comparație cu angiografia CT coronariană, 212-215, 214f-215f, 217
- acuratețea diagnosticului, 209-2109
- ghiduri pentru 208-211
- studii randomizate privind siguranța și eficacitatea 212-215, 214f-215f, 208
- Funcțional SYNTAX Score, 197, 198f
- Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus (FREEDOM), 27, 345, 363, 365, 368-369
- G**
- Gemfibrozil, 452
- Studiul GEMINI-ACS, 314
- Scoruri de expresie genetică, 220
- Terapia genică
- pentru angina refractară, 421
- pentru angina pectorală stabilă, 298
- Scoruri de risc genetic, pentru CAD, 41, 237
- Genetica, de CAD
- a patogenezei CAD, 39
- studii de asociere la nivelul genomului, 34-37, 35t-36t
- Forme mendeliene, 33-34
- Studii de randomizare mendeliană, 37-39
- Testare genetică, pentru CAD, 39-42
- ca instrument de evaluare a riscurilor, 237
- Studii de asociere la nivelul genomului (GWAS), 34-37, 107
- Biomarkeri genomici, 107
- Testarea genomică, 217
- Studiul GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure), 102
- Studiul GLOBAL LEADERS, 312-313, 316
- Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE), 12
- Evaluarea globală a riscurilor, 83
- factori medicali și sociali suplimentari în, 465-467
- alinierea terapiei cu, 246-247, 246t pe baza testelor neinvazive, 235b în screening individualizat, 461-465
- modele de predicție a riscului multivariabile, 238-246, 241t
- discriminare și calibrare în, 240-243, 240f, 241t, 245t
- direcții viitoare pentru, 244-246
- limitări, 244-246
- noi markeri de risc, 243-244, 245t în subgrupe, 234-236
- instrumente pentru, 236-236
- Evaluarea globală a riscurilor (*Continuare*)
- prognostic total, 234
- în subgrupe, 234-236
- în CAD stabil, 234-249
- incertitudine în, 465
- Rata de filtrare glomerulară (GFR), estimată, 103-104
- Mimetice și analogi ai peptidei-1-amidă asemănătoare glucagonului (GLP-1), 297
- Medicamente pentru scăderea glicemiei, efect asupra evenimentelor cardiovasculare, 232
- Controlul glicemic, efectul exercițiului asupra, 262
- GRACE (Registrul global al evenimentelor coronariene acute), 12
- Suc de grepfrut, interacțiune cu blocanții canalelor de calciu, 289
- Procesul GRAVITAS, 307
- Factorul de diferențiere de creștere-15, 103, 108
- Factori de creștere, ca tratament pentru angina pectorală stabilă, 298
- Grupul Italiano pentru studiul Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure (GISSI-HF), 102
- H**
- Cohorta Sănătate, îmbătrânire și compoziție corporală, 8-9
- Studiul de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS), 387-388
- Insuficiență cardiacă
- evaluare, 85-86
- p-blocker utilizare în, 287
- biomarkeri, 101-103
- exercițiu în, 266
- ischemic, prevalență, 16
- legat de disfuncția ventriculară stângă, 83
- cu fracțiune de eiecție conservată, 101
- cu fracție de eiecție redusă, 101
- trimetazidină pentru, 295
- Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace (HOPE), 106, 282, 290-291
- Ritm cardiac
- în timpul angiografiei coronariene computerizate, 174-176, 176b
- în timpul efortului, 117
- reducerea legată de ivabradină, 293-294
- în timpul electrocardiografiei de stres, 124
- Transplant de inimă, la supraviețuitorii morții subite, 330
- Hemoglobină, funcție de transport al oxigenului, 69, 71f
- în acidoză, 72
- Hemoglobinopatie, ca cauză a ischemiei miocardice, 69
- Hemoragie, placă intra-aterosclerotică, 52f, 53-54
- Henry Ford Exercise Testing Project, 81, 469
- HERS (Studiul de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului), 387-388
- Studiul HF-ACTION, 266
- Lipoproteine de înaltă densitate (HDL), 88-89
- biomarkeri, 104
- efecte cardioprotectoare, 6, 439
- creștere în
- legate de exerciții fizice, 262
- legate de intervenția stilului de viață, 88-89
- legate de farmacoterapie, 88-89, 90t
- terapii pentru, 228
- niveluri scăzute
- în obezitate, 270-271
- legate de fumat, 251
- dimensiunea și concentrația particulelor, 93
- relație cu riscul CAD, 88-89, 90f, 104
- Studii de randomizare mendeliană, 39
- Țări cu venituri mari, boala cardiacă ischemică în, 16-18
- Procesul de tratament optim cu potențial ridicat (HOT), 361
- Preluarea istoriei. *Vezi* Istoricul medical
- Inhibitori ai HMG-CoA reductazei. *Vezi* Terapia cu statine
- Homocisteină, ca biomarker CAD, 5-6, 11
- Studiul HOPE (Evaluare pentru prevenirea rezultatelor cardiace), 106, 282, 290-291
- Terapia hormonală, postmenopauză, 387-388
- Studiul HOT (tratament optim cu potențial ridicat), 361
- Studiul HPS2-THRIVE (Tratamentul HDL pentru a reduce incidența evenimentelor vasculare), 360
- Hidralazina, efect asupra toleranței la nitrați, 285
- Hipercapnia, ca cauză a ischemiei miocardice, 72
- Hipercolesterolemie autozomal recesiv, 34, 34t
- familial, 83-84, 85f
- genetică, 33, 34t, 39-40
- testare genetică pentru, 39-41
- niveluri de lipoproteine cu densitate joasă în, 88

Hiperemia funcțională, 56
 reactiv, 60
 Hiperglicemia, ca cauza ischemiei miocardice, 71-72
 Hipertensiune arterială
 arteriale, modificări structurale microvasculare în, 60-61
 evaluare, 83
 ca cauza aterosclerozei, 45 conștientizarea, 6-7, 7f
 ca factor de risc CAD, 6-7
 diferențe de gen în, 235 studii de asociere la nivelul întregului genom, 37 studii de randomizare mendeliană, 38-39
 ca factor de risc pentru boli cardiovasculare, 250
 ca cauză a disfuncției microvasculare coronariene, 64
 diagnostic, 453
 intervenții în stilul de viață pentru, 455
 ca factor de risc de ischemie miocardică, 73
 legat de obezitate, 270-271 prevalență, 7f, 452
 prevenire primară, 452-455 pulmonar, examen fizic în, 86 screening pentru, 452-454
 prevenire secundară, 480-481
 obiectivele tensiunii arteriale în, 481
 tratament, 6-7, 7f
 după 75 de ani, 454-455, 455t
 indicații pentru, 453-455
 la adulții tineri, 435
 la femei, 235
 Hipertigliceridemie
 relație cauzală cu CAD, 89, 90f
 Studii de randomizare mendeliană, 38 de cauze, 452
 fiziopatologie, 270-271
 ca țintă de tratament cu statine, 94 tratament, 452
 Hipotensiune
 Fenomenul curbei J de, 480-481 ca factor de risc de ischemie miocardică, 73
 Hiperactivitate a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale
 legate de anxietate, 397 legate de depresie, 397 legate de stres, 397
 Hipotermie
 ca cauza ischemiei miocardice, 69
 terapeutic, 72-73
 Hipoxemia, ca cauză a ischemiei miocardice, 69-71
 Hipoxie, vasodilatație metabolică în timpul, 57, 57f

eu
 (f) terapie cu inhibitori de curent, pentru angina pectorală refractară, 418
 IHD. *Vezi* Boală cardiacă ischemică
 Imipramină, ca tratament refractar al anginei, 423
 Stratificarea imediată a riscurilor se îmbunătățește
 Studiu de supraviețuire (IRIS), 330t, 332
 Răspunsul imun, la ateroscleroză, 45-51, 46f
 Defibrilatoare cardioverter implantabile (ICD) pentru bătaii ectopice ventriculare premature, 116
 pentru prevenirea morții subite cardiace *versus* agenți antiaritmici, 325-327, 329
 complicații, 333
 cu derivație ventriculară stângă, 332-333
 ca prevenire primară, 324-328, 325t, 327f, 330-333, 330t, 331f
 ca prevenire secundară, 324-330 evitarea șocului în, 332 subcutanat, 333
 purtabil, 333
 IMPROVE-IT (reducere îmbunătățită de Rezultate: Eficacitatea Vitorin Proces internațional), 360, 443, 450, 482
 Incidentă, definiție, 1
 Indicele rezistenței microcirculatorii (IMR), 201, 201f
 Plan individualizat de îngrijire, pentru CAD, 232-233
 Boală infecțioasă, ca factor de risc CAD, 10
 Inflamazom, 50
 Inflamație
 creștere legată de anxietate, 397
 ca cauză a disfuncției microvasculare coronariene, 64
 creștere legată de depresie, 396
 efectul exercițiului asupra, 262
 Biomarkeri inflamatori, 105-106 Mediatori inflamatori, în ateroscleroză, 45, 46f-47f, 47-48
 lipide, 47f, 48-49 proteine, 47-48, 47f
 Căi de semnalizare inflamatorie, 49-51, 50f
 INITIATIVE (International Trial on the Tratamentul anginei pectorale cu Ivabradină vs Atenolol), studiu, 299

Rezistența la insulină, 84
 ca cauză a disfuncției microvasculare coronariene, 64
 legate de obezitate, 271
 Studiul privind intervenția de rezistență la insulină după accident vascular cerebral (IRIS), 323
 Interferon-gamma, 47, 47f Studiul INTERHEART, 6, 25-26, 250-251 Interleukin-1, 47, 47f
 Interleukina-1 p , 47f, 50 Interleukina-6, 47, 47f, 98-99, 243-244
 Interleukina-17, 48
 Studiul Internațional al Eficacității Sănătății Compareate cu Abordări Medicale și Invazive (ISCHEMIA), 162, 221, 221f, 280-281, 342
 Studiul internațional privind tratamentul anginei pectorale cu Ivabradină vs Atenolol (INITIATIVE), 299
 Studiul internațional Verapamil-SR Trandolapril (INVEST), 298-299, 480-481
 Studiul internațional Verapamil-Trandolapril (INVEST), 298-299, 480-481
 Antrenament pe intervale, 260 Testarea provocării intracoronariene, 381, 381f
 Arterele intramurale, anatomie funcțională, 55, 56f
 Imagistica intravasculară, 199-201 Obturare intravasculară, 62
 Întârzieri de conducere intraventriculară, 114-116 Testare invazivă, pentru CAD, 194-203. *Vezi de asemenea*
 Angiografia coronariană
 în absența CAD obstructivă, 201, 202f a rezervei de flux coronarian, 194-195 a rezervei de flux fracționat, 195-199 indiciile rezistenței microcirculatorii (IMR) în, 201, 201f
 indicații pentru, 194
 imagistica intravasculară, 199-201
 Studiul INVEST (International Verapamil-Trandolapril), 298-299, 480-481
 Studiul IONA (Impactul Nicorandil în angina pectorală), 296
 Studiul IRIS (Stratificarea imediată a riscurilor îmbunătățește supraviețuirea), 330t, 332
 Studiul IRIS (Insulin Resistance Intervention After Stroke), 323
 Procesul ISAR-SAFE, 316 Procesul ISAR-TRIPL, 316
 Studiul ISCHEMIA (Studiul internațional al eficacității comparative a sănătății cu abordări medicale și invazive), 162, 221, 221f, 280-281, 342
 Cascada ischemică, 69, 128, 129f, 379f Boală cardiacă ischemică
 revascularizare coronariană în, 228 ani de viață ajustați în funcție de dizabitate (DALYS) în, 16-19, 18f
 în Asia de Est/Pacific, 20f-21f, 22
 în Europa de Est/Asia Centrală, 20-22, 20f-21f
 în țările cu venituri mari, 18-19, 20f-21f în America Latină/Caraipe, 20f-21f, 22 în Africa de Nord/Oriental Mijlociu, 20f-21f, 23 în Asia de Sud, 20f-21f, 23
 în Africa Subsahariană, 20f-21f, 23-24
 ca cauză de invaliditate, 16, 18f-19f
 în țările cu venituri mari, 16, 19f tranziție epidemiologică în, 16-17 perspectiva globală, 16-32 în țările cu venituri mari, 16-18 povara bolii și tendințele, 18-19 indici sociali și demografici, 18 incidentă, la nivel mondial, 16-17 ca cauză de mortalitate, 16
 efectul tranziției epidemiologice asupra, 16, 17f
 prevalență, la nivel mondial, 16-17 stratificarea riscului, 17-18, 228
 Precondiționare ischemică, 283 Prag ischemic, 124-126 Izosorbid-5-mononitrat
 mecanism de acțiune, 282 utilitate clinică, 285 dozare, 283, 284t
 Dinitrat de izosorbid
 mecanism de acțiune, 282 doza, 283, 284t
 farmacocinetică, 283
 Procesul ITALIC, 316, 317f
 Ivabradină
 ca tratament al disfuncției microvasculare coronariene, 386
 ca tratament al insuficienței cardiace, 294
 acțiuni farmacologice, 293-294, 294f ca tratament al anginei refractare, 412, 418 ca tratament al anginei stabile, 281, 293-294
 efecte adverse, 294
 în terapia combinată, 296 comparație cu atenolol, 299 eficacitate, 294
 rezultate pe termen lung, 294

J
 Calea Janus kinazei (Jak)/STAT, 50 Studiul japonez al bolii coronariene, 296

Fenomenul curbei J, 480-481
 Studiul JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention), 105, 472-473
 Studiul Justificarea utilizării statinelor în prevenirea primară (JUPITER), 105, 472-473

K
 Boală de rinichi, cronică, revascularizare coronariană în, 345
 Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), 387-388

L
 LAMPĂ (Leicester Acute Myocardial Studiu pe peptida infarctului), 102
 Legea lui Laplace, 70f
 Terapie cu inhibitor de curent de sodiu tardiv, pentru angina pectorală refractară, 412-416
 Artera coronară descendentă anterioară stângă, proximală, stenoză în, 199
 Volumul atrului stâng, 141
 Blocarea ganglionului stelat stâng, 387
 Disfuncție diastolică ventriculară stângă, 69
 Evaluare Doppler, 141 Evaluare ecocardiografică, 140-141, 140f
 Dilatație ventriculară stângă, tranzitorie, în timpul imagistică de stres, 150, 151f-152f
 Evaluarea ecocardiografică a disfuncției ventriculare stângi, 141-144, 146.e1f, 236
 remodelare adversă, 141-144, 146.e1f
 asincronie ventriculară stângă, 141.e1t, 142-144
 insuficiență mitrală, 142-144, 143f
 viabilitatea miocardică, 142 ischemică, revascularizare în, 163-165
 imagistica de perfuzie miocardică, 148 evaluarea viabilității miocardice, 148 ca factor de risc de moarte subită cardiacă, 5
 sistolic, 69
 Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng, 234 evaluare ecocardiografică, 136-137, 136f
 cu unde Q persistente sau noi, 116, 116f în bătaii ectopice ventriculare premature, 116
 evaluare bazată pe imagistică cu radionuclizi, 151f-152f, 152
 Hipertrofia ventriculului stâng rezerva fluxului coronarian în, 74-75 afectarea fluxului sanguin coronarian diastolic în, 63
 Testarea de stres ECG în, 119
 Creșterea presiunii ventriculare stângi, ca factor de risc de ischemie miocardică, 75
 Pseudoanevrism ventricular stâng, evaluare ecocardiografică, 144, 145f
 Formarea trombului ventricular stâng, 144-145
 Evaluare ecocardiografică a volumului ventriculului stâng, 136-137
 Evaluare bazată pe imagistică cu radionuclizi, 151f-152f, 152
 Infarctul miocardic acut Leicester
 Studiu pe peptidă (LAMP), 102 Leptin, 271
 Calea leucotrienelor, 48, 49f
 Sperața de viață, scăderea obezității, 270, 271f
 Intervenții în stilul de viață, pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, 250-269
 aderarea la, 266, 433-434 pentru managementul disfuncției microvasculare coronariene, 385 pentru managementul hipertensiunii arteriale, 455
 nutriție, 255-258
 alcool, 257-258
 acizi grași, 256
 fibre, 257

Intervenții în stilul de viață, pentru prevenirea bolilor cardiovasculare (*Continuare*)
 uleiuri de pește, 257
 Diete mediteraneene și alte diete, 255-256
 acizi grași polinesaturați, 257 potasiu, 257
 sodiu, 257 vitamine, 257 activitate fizică, 258-263
 ca activități ale vieții cotidiene, 261-262
 evaluare, 467
 beneficii, 258 definiție, 258 ca terapie pentru depresie, 399 măsurarea, 258-260
 prevalență, 8-9, 9f, 9t *versus* comportament sedentar, 261-262 mersul pe jos, 260-261
 ca prevenire primară, 227-228, 433-434, 436-439, 437t
 la adulții în vârstă, 436
 la adulții în vârstă, 436
 la adulții mai tineri, 434-436
 justificare, 250
 ca profilaxie secundară, 483-485 consumul de alcool, 484-485 dieta, 483-484, 484t, 484b exerciții fizice, 484 factori psihologici, 485 managementul greutății, 483

fumatul, 250-255 efecte aterotrombotice ale, 45, 251, 252f țigări electronice, 255
 epidemiologie, 250-251 fumat pasiv, 251
 prevalență, 6, 6f
 Biomarkeri lipidici, 104-105
 Medicamente hipolipemiante. *A se vedea, de asemenea*, Statine pentru prevenirea morții cardiace subite, 329
 Biomarkeri lipidomici, 110
 Profil lipidic, 104-105, 433-434
 Lipidele
 ca mediatori inflamatori, 47f, 48-49
 măsurători, 88-97
 lipoproteine avansate, 91-93 eflux de colesterol, 93-94, teste noi 94f pentru, 93-94
 lipoproteine oxidate de joasă densitate, 93
 lipoproteine tradiționale, 88-97 dimensiunea și concentrația particulelor, 93 ținte de tratament, 94-95
comparativ cu statine cu doză fixă, 94-96
 Lipoprotein(a), 91-93, 92f, 105
 Studii de randomizare mendeliană, 38 ca țintă de tratament, 94
 Lipoxine, 49
 Calea lipoxigenazei, 48, 49f Look AHEAD (Acțiune pentru sănătate în
 Studiu pentru diabet), 7-8, 255
 Lipoproteine cu densitate joasă (LDL), 73 ca factor de risc de ateroscleroză, 45-46, 46f ca factor de risc CAD, 6, 88, 89f
 Studii de randomizare mendeliană, 37-38
 calcul, 89f
 ca factor de risc pentru boli cardiovasculare, 439
 niveluri scăzute
 efect asupra riscului de CAD, 89f
 farmacoterapie/legat de statine, 88, 90t, 104, 228. *Vezi, de asemenea*, creșterea legată de dieta terapiei cu statine, măsurarea 90, efectul hipertigliceridemiei asupra, 89 în obezitate, 270-271
 oxidat, 93
 dimensiunea și concentrația particulelor, 93
 țări cu venituri mici, boala cardiacă ischemică în, 16-18

M
 Studiul MACE (Major Adverse Cardiac Events), 227-228
 Macrofage
 în inițierea aterosclerozei, 45, 46f activat clasic (M1), 45
 MADIT (Proba de implantare a defibrilatorului automat multicentric), 330-331, 330t
 MADIT-II (Proba de implantare a defibrilatorului automat multicentric II), 246, 330t, 331, 333
 Suplimente de magneziu, interacțiune cu blocanții canalelor de calciu, 289
 Angiografie prin rezonanță magnetică, 191
 Imagistica prin rezonanță magnetică. *Consultați*
 Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă
 Studiul evenimentelor adverse cardiace majore (MACE), 227-228
 Screening episodul maniacal, 407

- Studiul MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine în Stable Angina), 293
- Studiul MASS-II (Studiu de medicină sau angioplastie sau chirurgie pentru boala coronariană multivasală), 343
- Test de stres în două etape pentru master, 117
- Proteina Matrix Gia, 51
- Studiul de stres maxim, 120
- Frecvența cardiacă maximă estimată în funcție de vârstă (MAPHR), 120
- Studiul MEDCORE (Efectul molsidominei asupra disfuncției endoteliale la pacienții cu angină pectorală), 417
- Istoricul medical al pacienților cu CAD, 79-82
- Evaluarea comorbidităților, 83
- simptome atipice și nonanginoase, 79-80, 79t
- Estimarea probabilității CAD, 81-82, 82t
- ca instrument de evaluare a riscului CAD, 236
- fitness și capacitatea funcțională, 81
- simptome legate de sex, 80-81, 81t
- angina pectorală tipică, 79
- Beneficiarii Medicare, testare CAD neinvazivă în, 217-218
- Studiul de medicină sau angioplastie sau chirurgie pentru boala coronariană multivasală (MASS-II), 343
- Dieta mediteraneană, 255-256, 483-484
- Meldonium, ca tratament refractar al anginei, 417
- Studii de randomizare mendeliană, 37-39
- MERIT-HF (Studiu de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă), 287, 324
- Studiul MERLIN-TIMI 36 (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST), 228, 413
- MESA (Studiul multietnic al aterosclerozei), 4-5, 12, 83, 469-470, 470t, 474
- Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST (MERLIN-TIMI 36), studiul 228, 413
- Echivalența metabolică ale sarcinii (MET), 81, 258-259, 259t
- în comportament sedentar, 467
- Sindromul metabolic, 8, 88-89
- definiție, 270-271
- efectul fitnessului cardiorespirator asupra, 262
- farmacoterapie pentru, 94
- predispoziție la, 467
- utilizarea în evaluarea riscului cardiovascular, 467
- Metformină, 480
- Metoprolol, utilizare la pacienții cu BPOC, 287
- Studiul de intervenție randomizat cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă (MERIT-HF), 287, 324
- Microcirculația. *Vezi* și Anatomie funcțională a disfuncției microvasculare coronariene, 55, 56f
- Obstrucție microvasculară, în timpul intervenției coronariene percutanate, 62
- Mildronat, 297
- ca tratament refractar al anginei, 417
- MIND-IT (Infarct miocardic și depresie-Intervenție Trial), 405
- Blocante ale receptorilor mineralocorticoizi, efect asupra rezultatelor cardiovasculare, 228
- Vitezele inelare mitrale, 138f
- Vitezele de intrare mitrale, 141
- Insuficiență mitrală, evaluare ecocardiografică, 142-144, 143f
- Imagistica moleculară, țintită, 170-171
- molsidomină
- ca tratament al anginei refractare, 417
- ca tratament al anginei stabile, 296-297
- Inhibitori de monoaminoxidază, 399
- Evaluarea monoterapiei a ranolazinei în
- Studiul privind angina pectorală stabilă (MARISA), 293
- Agenți de stabilizare a dispoziției, 399
- Cauzele mortalității, tendințe în, 16-18
- MPI. *Vezi* Imagistica de perfuzie miocardică la stres cu radionuclizi (MPI)
- MR-proANP, 102-103
- Test de implantare cu defibrilator automat multicentric (MADIT), 330-331, 330t
- Trial II de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT-II), 246, 330t, 331, 333
- Studiul multicentric al studiului de contrapulsare externă îmbunătățită (MUST-EECP), 426
- Studiul multicentric pentru tahicardie nesustținută (MUSTT), 330t, 331-332
- Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), 4-5, 12, 83, 469-470, 470t, 474
- Multivase CAD, 340, 340t
- scorul inițial SYNTAX, 343, 344f
- comparație cu intervenția coronariană percutanată, 343
- electrocardiografie în, 236
- în boala principală stângă neprotejată, 343
- Trial MUSICA-2, 316
- MUST-EECP (Studiu multicentric al Încercarea de contrapulsare externă îmbunătățită), 426
- MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial), 330t, 331-332
- Hibernarea miocardică, 188-189
- Infarctul miocardic
- legate de spasmul arterei coronare, 234-235
- diagnostic, 2-3
- ca cauză de dizabilitate, 16, 19f
- studii de asociere la nivelul întregului genom, 34-36
- incidentă, 3, 3f
- factori de vârstă, 3
- diferențe de gen, 3, 3f
- factori rasiali, 3, 3f
- neobstructive legate de CAD, 3
- incidentă non-denivelări ale segmentului ST (NSTEMI), 3-4
- legate de obezitate, 271-272
- și fără arteră coronară obstructivă
- boala (MINOCA), 376
- legate de obezitate, 271-272
- legate de CAD obstructivă, 3
- legate de fumatul pasiv, 251
- prevalență, 1-2, 2f
- diferențe de gen, 235
- anomalii regionale de mișcare a peretelui în, 128-129
- stratificarea riscului, 235b
- tăcut
- definiție, 82
- diagnostic, 82
- prevalență, 4-5, 82-83
- cu infarct miocardic anterior, 82-83
- factori de risc, 4-5
- Incidența supradenivelării segmentului ST (STEMI), indicele 3-4 al rezistenței microcirculatorii în, 201
- obstrucție microvasculară în, 62-63, 65
- edem tisular în, 63
- revascularizare totală după ocluzie, 346
- infarctul miocardic și depresie (MIND-IT), 405
- Studiul genelor de infarct miocardic (MIGENES), 33
- Biomarkeri pentru leziuni miocardice, 99-100
- biotesturi de, 99-100
- Ischemia miocardică
- în CAD obstructivă, rezerva de flux coronarian în, 65
- fiziopatologie, 128, 129f
- precipitanți, 69-78
- acidoză, 72
- CAD, 73-74, 73f-74f
- cardiomiopatii, 75
- spasm coronarian, 234-235
- constricție microvasculară coronariană, 62
- hipercapnie, 72
- hiperlipidemie, 73
- hipertensiune arterială, 73
- hipotensiune arterială, 73
- stres mental, 423-424
- necesar miocardic de oxigen, 69, 70t
- aport de oxigen miocardic, 69-70, 71f
- sindromul X, 75
- boală valvulară, cuantificare 74-75, 150, 151f-152f
- anomalii regionale de mișcare a peretelui în, 128-129
- relația cu angiografie-
- stenoză coronariană definită, 205
- silentioasă, 124-125
- definiție, 82
- diagnostic, 82
- principii terapeutice, 414f
- fără stenoză coronariană, 218
- Mecanica miocardică, evaluare ecocardiografică, 137-140, 137f, 138t
- tulpină miocardică, 138-140, 139f
- viteze miocardice, 137-13
- Funcția neuronală miocardică, evaluarea imagistică cu radionuclizi, 152
- Consumul miocardic de oxigen, răspunsul coronarian la, 57
- vasodilatație metabolică, 57, 57f
- autoreglare prearteriolară, 58, 59f
- Cererea miocardică de oxigen, reducerea 117
- legată de terapia antianginoasă, 281
- determinanți, 69, 70t
- în ischemia miocardică, 69, 70t
- Aportul miocardic de oxigen, 69-70, 71f
- Imagistica de perfuzie miocardică (MPI), 187-188, 237. *Vezi* și Testare cardiacă neinvazivă; Testarea de stres
- orientări pentru, 210
- valoare prognostică, 237
- protocoale, 147
- ca instrument de evaluare a riscurilor, 237
- Asomare miocardică, 128, 188-189
- Viabilitatea miocardică
- evaluare, 188-190, 190f
- ecocardiografică, 142
- pe bază de PET, 151f-152f, 152, 154f
- imagistica de perfuzie miocardică de stres radionuclizi, 152, 154f
- în disfuncția ventriculară stângă ischemică, 191
- revascularizare și, 134
- NADPH oxidaza, 49f, 51
- Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES), 1-2, 2f, 6-8, 7f
- National Health Interview Survey, 8, 9f
- Neuromodulație, cardiacă, 422
- pentru angina refractară, 387
- NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), 1-2, 2f, 6-8, 7f
- Niacina, ca agent de scădere a lipidelor, 450-452
- comparație cu simvastatina, 481
- Niacin-laropripant, 481
- FRUMOS. *Vezi* Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică din Regatul Unit (NICE)
- Nicorandil, 386
- mechanism de acțiune, 296
- ca tratament refractar al anginei, 417
- ca tratament pentru angina pectorală stabilă, 281, 295-296
- în terapie combinată, 296
- eficacitate, 296
- Acid nicotinic
- Activitate de creștere a HDL, 88-89.
- activitate de scădere a trigliceridelor 90t, 89-90, 90t
- Nifedipină, comparație cu trimetazidina, 295
- Nitrați
- mechanism de acțiune, 282
- căi de administrare, 283, 284t
- acțiune antiagregantă, 283
- utilitate clinică, 285
- în combinație cu blocante ale canalelor de calciu, 289
- ca tratament al disfuncției microvasculare coronariene, 385-386
- dozaj, 283-284
- interacțiuni medicament-medicament, 283
- efect asupra fluxului sanguin coronarian, 74
- efect asupra evenimentelor cardiace adverse majore, 228
- hemodinamică, 283
- indicații pentru, 283
- precondiționare ischemică cu, 283
- cu acțiune prelungită, ca tratament al anginei, 230
- farmacocinetică, 282-283
- reducerea toleranței la, 284-285
- ca tratament al anginei refractare, 412
- rezistență la, 284
- cu acțiune scurtă, ca tratament pentru angina pectorală, 230
- efecte secundare, 283, 285
- ca tratament pentru angina pectorală stabilă, 281
- toleranță la, 284
- Oxid nitric, 58, 59f, 70
- producție deteriorată, 61
- efecte vasodilatatoare, 61-62
- Terapia donatorilor de oxid nitric, pentru angina pectorală refractară, 417-418
- Oxid nitric sintază, 71-72
- Nitroglicerină
- mechanism de acțiune, 282
- acțiune antiagregantă, 281
- utilitate clinică, 285
- dozaj, 283, 284t
- indicații pentru, 283
- precondiționare ischemică cu, 283
- farmacocinetică, 282-283
- utilizare în clasificarea durerii toracice, 80
- Noticepție, cardiac anormal, 387
- Zgomot, ca factor de risc cardiovascular, 10
- Boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), 10
- Nondihidropiridine, ca tratament pentru angina pectorală, 230
- Calculul colesterolului fără lipoproteine de densitate mare, 89f, 90-91
- ca țintă de tratament cu statine, 94-95
- Testare cardiacă neinvazivă, 204-226
- consecințe adverse, 205
- teste anatomice combinat cu testarea funcțională, 218-219
- comparație cu testarea funcțională, 212-215, 213t, 214f-215f, 217, 223
- linii directe pentru, 208-209, 209t, 211-212
- utilizare adecvată, 217
- pentru revascularizare coronariană, 228
- cost-eficacitate, 217
- luarea deciziilor pentru, 204-226
- amânând, 208
- efect asupra costurilor de asistență medicală, 208
- teste funcționale
- combinat cu testarea anatomică, 218-219
- comparație cu testarea anatomică, 212-215, 214f-215f, 217, 223
- acuratețea diagnosticului, 209-210, 209t, 214f
- linii directe pentru, 208-211
- siguranța și eficacitatea, 208
- evoluții viitoare în, 219-221
- studii randomizate viitoare ale, 221, 221t
- obiective ale, 204-205, 205f
- selecție pacient pentru, 205-208
- probabilitate pretest de CAD, 206-208, 207t
- grad de supraestimare CAD și, 208, 208, 206
- inter-media, expunerea la radiații în, 215-216, 216t
- stratificarea riscului pe baza, 235b
- pentru populații speciale, 217-218
- selecția testului, 208-212
- abordare propusă, 222-223
- Fără fenomen de reflux, 65
- Semnălizare Notch1, 51, 52f
- NT-proBNP 99-102, 106
- Nuclear factor-kappa B, 49f, 50
- Nutriție, 255-258
- alcool, 257-258
- acizi grași, ulei de pește 257, 257
- Diete mediteraneene și alte diete, 255-257
- acizi grași polinesaturați, 257
- potasiu, 257
- sodiu, 257
- vitamine, 257
- O
- Obezitate, 270-279
- abdominal, ca factor de risc CAD, 8
- efecte adverse asupra sănătății, 255
- terapie cu medicamente antihipertensive în, 438-439
- chirurgie bariatrică pentru, 277-278
- indice de masă corporală în, 483
- ca factor de risc CAD, 83, 270-279, 271b
- tendințe geografice și temporale globale,
- impactul pierderii în greutate asupra, 276-277
- mechanisme ale, 270-271
- evenimente cardiovasculare specifice, 271-272
- definiție, 83
- ca factor de risc pentru diabet, 437-438
- tratament farmacologic, 277, 277t
- prevalență, 8f, 270
- prevenire și control, 277, 437-439, 438t
- Paradoxul obezității, 255, 272-273
- Relația indicelui de masă corporală în, 273-275
- impactul fitnessului cardiorespirator asupra, 275, 276f
- motive potențiale pentru, 275, 276b
- Studii observaționale, 1
- Apnee obstructivă în somn, 10
- Studiul de rezultat ODYSSEY, 199
- adulți în vârstă
- angina pectorală, 231-232
- testare neinvazivă, 218
- polifarmacie, 231-232
- Omapatrilat, ca tratament refractar al anginei, 418-419
- Acizi grași Omega-3, 48-49, 49f, 89-90, 90t, 257, 452
- Acizi grași Omega-6, 257
- În curs de desfășurare Telmisartan Singur și în
- Combinație cu Ramipril Global
- Studiul final (ONTARGET), 291, 361
- Studiul ONSET/OFFSET, 309, 310f
- ONTARGET (Telmisartan în curs de desfășurare în monoterapie și în combinație cu Ramipril Global Endpoint Trial), 291, 361
- Calea OPG/RANKL/RANK, 52
- Coerență optică (OCT20199)
- comparație cu ecografia intravasculară, 199-201, 200b
- Studiul OPTimal în infarctul miocardic cu studiul Losartan cu antagonist al angiotensinei II (OPTIMAAL), 291
- Contraceptive orale, 251

Medicamente orale pentru scăderea glicemiei, 480 Oregon Sudden Unexpected Death Study (Ore-SUDS), 5

Curba de disociere a oxigenului, 69,71f

efectul acidozei asupra, 72

2006

2006

inhibitori P2Y12 , 304-311

combinat cu aspirină, 305-306, 311-312

utilizare pe termen lung, 311-312, 311f-312f

ca prevenire secundară, 306 la pacienți stabili, 306-307 studii randomizate controlate de, 311-312

Protein kinaza activată de mitogen P38, 49-50, 50f

Implantări de stimuloare cardiace. *Vezi și*

Defibrilatoare cardioverter implantabile

Numărul anual efectuat, 2

Palpare

abdominal, 86

cardiac, 86

Pancreație, 452

Procesul PARIS, 318

Studiul PARR-2 (PET și recuperare după revascularizare), 163-164

Terapia cu inhibitor parțial de oxidare a acizilor grași, pentru angina pectorală refractară, 416-417

Fumatul pasiv, 251

Chestionarul de sănătate a pacientului-2 (PHQ-2), 391-392, 392b

Rezultatele pacientului după studiul PCI primar (POPular), 42

Anticorpi monoclonali PCSK9 (subtilizină/kexină tip 9), 450-451, 482

Studiul PEACE (Prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimelor de conversie a angiotensinei), 101-102, 105, 243, 290, 476

Studiul PEGASUS, 311-312,311f, 317

Intervenție coronariană percutanată (ICP), 250 ad hoc, 337

pentru angină, 231

numărul anual efectuat, 2

Criterii de utilizare adecvate, 280

față de CABG, 337-339

în boala renală cronică, 345 comparație cu terapia medicală, 162 complet *versus* incomplet, 347 evoluții în, 349-351 la pacienții diabetici, 344-345 efect asupra rezultatelor cardiovasculare, 228 flux fracționat ghidat de rezervă, 196-199, 348-349

indicații pentru, 339-343, 339f

obturare intravasculară în timpul, 62 intravascular ghidat cu ultrasunete, 199 limitări, 339 în CAD multinave, 340, 340t

scorul SYNTAX inițial, 343, 344f

comparație cu CABG, 343 în boala principală stângă neprotejată, 343 la pacienții obezi, 272, 272t-273t la pacienții cu CABG anterior, 345- 346

utilizare ranolază după, 413-415

repetată, 339

siguranța și eficacitatea, 339

pentru angina pectorală stabilă, 280-281

tendințe temporale în, 338-339, 338f

pentru ocluzii totale, 346-349, 346t

Presiunea de perfuzie, efect asupra fluxului sanguin coronarian, 69-70

Scintigrafia de perfuzie, ca alternativă la ecocardiografia de stres, 133

Perhexilina, 386

Maleat de perhexilină, 416-417

Boala arterială periferică

asimptomatic, 472

măsurarea tensiunii arteriale în, 83 examenul fizic în, 86 prevalența la pacienții cu CAD, 83

Pulsuri periferice, 86

Studiul Evaluarea și diagnosticarea riscurilor personalizate în arborele coronar (PREDICT), 108

Studiul PET și Recuperare După Revascularizare (PARR-2), 163-164

PET. *Vezi* Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)

Farmacogenomică, 41-42

Fosfeni, 294 Inhibitori de fosfodiesteraza ca tratament al disfuncției microvasculare coronariene, 386

interacțiunea cu nitrății, 283 Fosfodiesteraze, 51

Fosfolipaze, 48, 49f

Activitatea fizică, 258-263. *Vezi și* Evaluarea exercițiului, 467 beneficii ale, 258

efecte cardioprotective, 8 definiție, 258 ca terapie pentru depresie, 399 măsurare, 258-260 prevalență, 8-9, 9f, 9t ca prevenire primară,

437, 437t *față de* comportament sedentar, 261-262 mersul pe jos, 260-261

Examenul fizic, în CAD, 83-86, 84t

efect asupra relației medic-pacient, 79, 86

evaluarea factorului de risc în, 83-86 Physical Guidelines for Americans, 8 PIONEER AF-PCI trial, 316 Platelet aggregation, 304f

inhibitori ai. *Vezi* Studiul PLATO, 309-310,310f, 363

Reactivitatea trombocitelor

Terapia antiplachetă

creștere legată de anxietate, 397 creștere legată de depresie, 396 PLATFORMA (Prospective Longitudinal

Trial of FFR-CT), trial, 181, 215-216, 218-219

Platon, 258

Studiul PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), 309-310,310f, 363

Polifarmacie, la adulții în vârstă, 231-232

Acizi grași polinesaturați, 257 POPular (Rezultatele pacientului după primară

studiu PCI), 42

Abordare bazată pe populație, a screening-ului riscului de boli cardiovasculare, 460f, 461

Tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 208-209

avantaje și dezavantaje, 209t pentru diagnosticul angiografic CAD, 155-156

Risc CAD după, 156-157

combinat cu teste de stres farmacologic, 148

a rezervei de flux coronarian, 150-152, 153f, 157-161, 157f, 237

în disfuncția microvasculară coronariană, 382-384, 384f

rentabilitate, 165-169

acuratețea și eficacitatea diagnosticului, 209

elemente fundamentale ale, 147

a funcției și volumelor ventriculare stângi, 151f-152f, 152

mecanism de acțiune, 147

a fluxului sanguin miocardic, 150-152, 153f, 160

pentru evaluarea viabilității miocardice, 151f-152f, 152, 154f

valoare prognostică, 237

stratificare progresivă a riscului de CAD cu, 159

radiofarmaceutice/radiotrastoare în, 148, 149t

sensibilitate și specificitate, 208t, 209

Tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată (PET/CT), 147

Tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată cu emisie de pozitroni unici (PET/SPECT), 147

Potasiu, aport alimentar, 257

Prasugrel, 307-308f

comparație cu clopidogrel, 307-308, 308f

utilizare pe termen lung, 312

Evaluarea cu pravastatina sau atorvastatinul și terapia infecției-tromboliza în infarctul miocardic 22 (PROVA IT TIMI 22), studiu, 105, 237

Medicina de precizie, 246

Studiul de predicție a evenimentelor ritmice AR cu tomografie cu emisie de pozitroni (PAREPET), 170-171

Studiul PREDICT (Personalized Risk Evaluation and Diagnosis in the COronary Tree), 108

Trial PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterránea), 255-256

Preeclampsia, 466

Sarcina

rezultate adverse, 466

contraindicația terapiei cu statine în timpul, 449-450

Bătăi ectopice ventriculare premature, 116

detectarea în timpul testării de stres, 123

Prevalență, definiție, 1

Trial Prevencion con Dieta Mediterránea (PREDIMED), 255-256

PREVENT (Evaluarea prospectivă randomizată a efectelor vasculare ale studiului Norvasc), 289

Prevenirea, a CAD. *Vezi și* Prevenție primară; Prevenție secundară bazată pe populație, 460f, 461

Prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimelor de conversie a angiotensinei (PEACE), 101-102, 105, 243, 476

Prevenirea primară, a bolilor cardiovasculare, 433-458

pe grupe de vârstă, 434-436

adulți în vârstă, 436

adulți mai tineri, 434-436

de boală cardiovasculară aterosclerotică, 433-458

la copii și adolescenți, 433

în țările cu venituri mari, 27

de hipertensiune arterială, 452-455

de hipertrigliceridemie, 452

de intervenții ale stilului de viață ca, 227-228, 433-434, 436-439, 437t

la adulții în vârstă, 436

la adulții în vârstă, 436

la adulții mai tineri, 434-436

în țările cu venituri mici și medii, 27-29

activitate fizică ca, 437, 437t

de prevenire a morții subite cardiace, 324-328, 325t, 327f, 330-333, 330t, 331f

Studiul PROACTIVE (prospectiv pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), 357

Proadrenomedulină N-terminal 20 peptidă, 102

Scorul de risc PROCAM, 461, 464t

Studiul PRODIGY (prelungirea tratamentului antiplachetar dublu după hiperplazia intimă indusă de agent de gradare), 316

Progestativ, pentru angina pectorală stabilă, 297

Prelungirea tratamentul antiplachetar dublu după studiul hiperplaziei intime induse de agent de gradare (PRODIGY), 316

Studiul PROMISE (Studiul prospectiv de imagistică multicentrică pentru evaluarea durerii în piept), 210-217, 213t, 214f, 222-223

Propranolol, ca tratament stabil al anginei, 299

Prospective Longitudinal Trial of FFR-CT (PLATFORM) Trial, 181, 215-216, 218-219

Studiul prospectiv multicentric de imagistică pentru evaluarea durerii toracice (PROMISE), 165-169, 176-179, 179t, 210-217, 213t, 214f, 222-223

Studiul clinic prospectiv cu pioglitAzone în studiile macrovasculare (PROACTIVE), 357

Evaluarea prospectivă randomizată a efectelor vasculare ale studiului Norvasc (PREVENT), 289

Studiul prospectiv randomizat privind stenturile cu eluție de zotarolimus și stenturile cu eluție de Everolimus (TWENTE), 368-369

Prostaciclina, 70

Proteine, inflamatorii și antiinflamatorii , 47-48, 47f

Biomarkeri proteomici, 110

PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarct 22), 105, 237

Pseudoaneurism, ventricular stâng, 144, 145f

Factori de risc psihosocial, pentru CAD, 8, 250

Psihoterapie, 398-399, 409

Politici publice, pentru prevenirea cardiopatiei ischemice, 29-31

în țările cu venituri mari, 30

în țările cu venituri mici și medii, 30

Presiunea arterei pulmonare, 141

Flux venos pulmonar, 141

Studiul PURE, 27-28

Q

Scor QRISK2, 239-240

Scor QRISK, 461.464t

Calitatea vieții

după revascularizare coronariană, 341

efectul depresiei asupra, 394-395

legate de sănătate, instrumente de măsurare, 82, 83f

Studiul QUASAR (Quinapril Anti-ischemie and Symptoms of Angina Reduction), 291

QUIET (trial cu eveniment ischemic QUinapril), 290-291

Studiul quinapril anti-ischemie și simptome de reducere a anginei (QUASAR), 291

Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET), 290-291

Unde Q, persistente și noi, 116-117, 116f

R

Factori rasiali și etnici

în ratele mortalității CAD, 4

în spasmul arterei coronare, 234-235

în incidența infarctului miocardic, 3, 3f

Minorități rasiale, teste de diagnostic neinvazive CAD în, 217-218

Expunerea la radiații, în testarea cardiacă neinvazivă, 215-216, 216t

Imagistica cu radionuclizi, 147-173, 208-209. *Vezi și* Tomografia cu emisie de pozitroni (PET); Tomografie cu emisie de un singur foton (SPECT)

anormal, risc CAD după, 158t, 159-161

avantaje și dezavantaje, 208-209 pentru diagnosticul angiografic CAD, 153-156, 155f

Stratificarea riscului CAD cu, 156-159

detectarea stenozei arterei coronare, 149-152, 149f

pentru depistarea stenozei arterei coronare, 149-152, 149f

a rezervei de flux coronarian, 150-152, 153f

exercițiu *versus* farmacologic, 147, 174-176

elemente fundamentale, 147-148

protocoloale imagistice, 148

protocol de selecție a stresului, 147

linii directe pentru, 210, 210t

protocoloale de imagistică, 148

implicații pentru managementul CAD, 161-163, 163f

a funcției și volumului ventriculului stâng, 151f-152f, 152

cuantificarea fluxului sanguin miocardic cu, 150-152, 153f

cuantificarea ischemiei miocardice cu, 150, 150f-152f, 163-165

aplicare la revascularizare, 163-165

evaluarea funcției neuronale miocardice cu, 152

evaluarea viabilității miocardice cu, 148, 151f-152f, 152, 154f

aplicare la revascularizare, 163-165

normal, risc CAD după, 156-159

aplicații centrate pe pacient ale, 152-161

valoare prognostică, 171

protocoloale, 147-148

părținare de trimitere în, 156

în boala cardiacă ischemică stabilă, 165-169

agenți de stres, 147, 148t

protocol de selecție a stresului, 147

utilizare vasodilatatoare în, 209

Comparație randomizată a unui stent cu eluție de zotarolimus cu un stent cu eluție de everolimus (RESOLUTE All Comers), 368-369

Calea RANK, 49f, 50, 52

Ranolază

mecanism de acțiune, 292, 292f

ca tratament pentru angina pectorală, 231

pentru disfuncția microvasculară coronariană, 386

interacțiuni medicamentoase, 292

efect asupra evenimentelor cardiace adverse majore, 228

farmacologie, 292

ca tratament al anginei refractare, 412-416

ca tratament stabil al anginei pectorale, 281, 292-293

în terapia combinată, 296, 299

comparație cu atenolol, 299

ghiduri pentru, 300-301

studii randomizate controlate, 293

Fenomenul Raynaud, 286

REACH (REDUCEREA Aterotrombozei)28, 28

Studiul Continuat pentru Sănătate, 28

234, 287

Specii reactive de oxigen (ROS), 51

Reasons for Geographic And Racial

Studiul Diferențele de accident vascular cerebral (REGARDS), 3, 12

Terapia cu factor de creștere recombinant, pentru angina pectorală refractară, 421

Procesul RE-DUAL PCI, 316

Studiul REDUCEREA Aterotrombozei pentru Sănătate Continuă (REACH), 12-13, 27-28, 28f, 227-228, 234

Reducerea ritmului cardiac în tratamentul anginei stabile cu ivabradină (REDUCTION), 294

Regadenoson, ca agent de test de stres, 147, 148t

Reabilitare, cardiacă. *Vezi* Reabilitare cardiacă
 Insuficiență renală, cronică, 236. *Vezi și* Boală renală cronică
 Evaluarea riscului CAD în, 236
 Funcția renală, biomarkeri ai, studiul 103-104 RENEW, 422
 Studiul RESOLUTE All Comers (comparație randomizată a unui stent cu eluție de zotarolimus cu un stent cu eluție de everolimus), 368-369
 Resuscitation Outcomes Consortium, 5
 Revascularization, 337-354
 pentru angină, 231
 număr anual efectuat, 2 comparație cu terapie medicală, 162, 221
 complet *versus* incomplet, 347 efect asupra rezultatelor cardiovasculare, 228 obiective ale, 337-351 indicații pentru, 337 de leziuni intermediare, 347-348 în disfuncția ventriculară stângă, 163-165 Costul Medicare, 338-339
 Imagistica de perfuzie miocardică ghidată, 163-165
 viabilitatea miocardică după, 188-190 angină persistentă după, 66 imagistica post-perfuzie miocardică, 165 luarea deciziilor în comun, 337-338 în boala cardiacă ischemică stabilă, 340-343 la pacienți și leziuni complexe, 342-343
 la pacienții cu risc scăzut, 341-342 pentru reducerea riscului de mortalitate, 341, 341t
 pentru reducerea riscului de infarct miocardic nonfatal, 341, 341t
 pentru ameliorarea simptomelor, 341 modificări temporale în, 338f
 Studii de inversare a aterosclerozei cu scădere agresivă a lipidelor (REVERSAL), scor de risc Reynolds 105, 461, 464t
 Artrita reumatoidă, 10
 Biomarkeri ai acidului ribonucleic (ARN), ai ARN circular CAD, 109-110 semnături de expresie, 108
 IncRNA, 109
 microARN, 109
 ARN necodificator, 108-109
 Studiul RIPCORDER (Does Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography), 348
 Evaluarea riscului, pentru CAD, 83. *Vezi, de asemenea*
 Evaluarea globală a riscurilor individualizat, 461-465
 electrocardiografie de repaus în, 467-468
 Factori de risc, pentru CAD
 evaluarea, 204
 diferențe de gen, 235 studii de asociere la nivelul genomului, 36-37
 identificarea a 83 factori de risc și genetici moșteniți, 11-12, 11t
 roman, utilizare în predicția riscului, 243-244, 245t abordare bazată pe populație, 460f, 461 valoare prognostică, 234 boală aterosclerotică subclinică, 11 afecțiuni sistemice, 9-10 tradiționale, 5-8
 Factori de risc, pentru CAD. *Vezi și* factori de risc specifici
 categorii, 5-6 anomalii electrocardiografice, 5-6, 8-9
 Reclasificarea riscului, 461
 Rivaroxaban, 313-314, 314f, 319 ROMICAT II (Excluderea miocardică
 Studiul infarct/ischemie folosind tomografie asistată de computer II), 220 Rose, Geoffrey, 459
 Paradoxul trandafirilor, 459
 Rosiglatazonă, 480
 Excluderea infarctului miocardic/ischemiei utilizând tomografia asistată de computer II (ROMICAT II), 220
 Studiul RWISE (Treatment With Ranolazine in Microvascular Coronary Dysfunction: Impact on Angina Myocardial Ischemia), 293
 S
 SADHART (Sertraline Antidepressant Heart-Attack Randomized Trial), 405, 407
 Sare, aport alimentar, 257
 Sanqi, ca tratament refractar al anginei, 419
 Grăsimi saturate, 436-437
 Procesul SAVOR, 357, 358t
 Saxagliptin, 357, 358t
 Studiul SCD-HeFT (Moarte subită cardiacă în insuficiență cardiacă), 330t, 332
 Modelul de predicție a riscului SCORE, 461, 464t Studiul SCORPIUS (Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Diabetic Patients with De Novo Native Coronary Lesions), 367-368
 Studiul SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the Heart), 179, 179t, 211-

216, 213t, 214f-215f, 219, 222-223
 Screening
 pentru boli cardiovasculare aterosclerotice asimptomatice, 459-478 rezultate adverse ale sarcinii, 466 index gleznă-brahial, 472 boli autoimune, 466 grosime intima-medială carotidă, 471-472
 Proteina C reactivă, 472 disfuncție erectilă, 466 cu testare pe bandă de alergare, 468-469
 istoric familial de CAD prematur, 465-466 evaluarea globală a riscurilor în, 461-465 grupuri cu risc ridicat, 473-474 individualizate, 461-465 probleme în, 459-460 relația cu managementul riscului, 474-475, 475t
 ecocardiografie de repaus, 468
 electrocardiografie de repaus, 467-473
 troponina, definiție 472-473, 459 diferențiat de evaluarea individualizată a riscului, 459-461, 460t pentru hipertensiune arterială, 452-454
 Criteriile Wilson-Jungner pentru, 459, 460b, Seattle Angina Questionnaire, 460b 230, 293
 Studiul Manifestărilor secundare ale bolii ARterial (SMART), 12-13
 Prevenție secundară, 479-488 inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) ca, 481, 485-486 reabilitarea cardiacă ca, 486 în țările cu venituri mari, 27 a hipertensiunii arteriale, 480-481 intervenții în stilul de viață ca, 483-485 consumul de alcool, 485-484, 484-484, 484t, 484b exercițiu, 484 factori psihologici, 485 managementul greutății, 483 în țările cu venituri mici și medii, 28-29 managementul factorilor de risc pentru, 479-485, 480f, 480b
 diabet zaharat, 479-480 dislipidemie, 481-482 hipertensiune arterială, 480-481 factori de risc pentru stilul de viață, 483-485 renunțarea la fumat, 482-483 terapia cu statine ca, 475, 481-482, 485-482, 485-481, 485-483 2 vaccinări sub formă cardiacă, moarte subită 486
 Stilul de viață sedentar, ca factor de risc CAD, 8, 9t, 16, 250, 467
 Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, 399, 408-409
 Sepsis, ca cauză a ischemiei miocardice, 69
 Studiul Alternative de tratament secvențial pentru ameliorarea depresiei (STAR*D), 405
 Studiu randomizat pentru atacul de cord cu antidepressiv cu sertralină (SADHART), 405, 407
 Citoclină-1 inhibitori a macrofagelor serice (MIC-1), 103
 Inhibitori SGLT-2, 358
 Șoc, cardiogen, 73
 SIGNIFY (Studiu de evaluare a beneficiilor de mortalitate în morbiditate ale inhibitorului I/lvabradine la pacienții cu boală coronariană), 294, 418
 Simvastatin, 481-482
 Polimorfisme cu o singură nucleotidă, 11
 Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), 208-209, 237 mecanism de acțiune, 147 avantaje și dezavantaje, 209t pentru diagnosticul angiografic CAD, 155 Risc CAD după, 156-157, 156-157, 158t, eficacitate și eficiență diagnostică 1665-191 eficacitate, 209 exerciții, 208-209 fundamentale ale, 147 protocoale imagistice, 148 ale funcției și volumelor ventriculare stângi, 152 Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (Continuare) farmacologic, 208-209 agenți de stres farmacologic, 148t prognostic cu valoare progresivă CAD5 237, stratificat CAD1 radionuclizi trasori/ radiofarmaceutice în, 148, 148t sensibilitate și specificitate, 208t, 209 Tomografie computerizată cu emisie de foton unic/tomografie computerizată (SPECT/CT), mecanism de acțiune, 147 Sirolimus, 349
 Stent cu eliberare de sirolimus în tratamentul pacienților diabetici cu leziuni coronariene native De Novo (SCORPIUS), 367-368
 Sitagliptin, 297, 357, 358t Sitosterolemie, 34t Etichete cutanate, 84
 Perturbarea arhitecturii somnului, legată de depresie, 396-397
 Semnalizarea SMAD, 51, 52f Mic pentru vârsta gestațională, 10 Studiul SMART (Manifestările secundare ale bolii ARterial), 12-13
 Tutar fân fum, 251
 Fumatul, 250-255
 ca factor de risc de ateroscleroză, 45 efecte aterotrombotice ale, 251, 252f ca factor de risc CAD, 6, 16, 244, 250, 482-483 epidemiologie, 250-255 diferențe de gen în, 235 mecanism de, 251, 251, 251 femei pasive
 ca cauză de disfuncție microvasculară coronariană, 63
 epidemiologie, 250-251 fumatul pasiv, 251, 482-483 prevalență, 6, 6f
 Renunțarea la fumat, 482-483 ajutoare și sprijin pentru, 252-253, 253t-254t efecte cardiovasculare benefice, 250-252, 253f epidemiologia, 251 utilizarea țigărilor electronice în, 255
 Studiul SNAPE (Study of Nicroandil in Angina Pectoris in the Elderly), 296 Factori socioeconomi, în bolile cardiovasculare, 10-11
 Sodiu, aport alimentar, 257 Cotransportator sodiu/glucoză 2 (SGLT2), 480
 Sursă solubilă de tumorigenicitate 2 (sST2), 108
 Terapia de stimulare a măduvei spinării, pentru angina refractară, 422-423
 Studiul SPIRIT (Sistem de stent coronarian cu eluție de everolimus Xience V), 368-369
 SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), 454, 481
 Studiul STAR*D (Alternative de tratament secvențial pentru ameliorarea depresiei), 405
 Grupuri de beneficii cu statine, 481
 Terapia cu statine
 la pacienții cu CAD, 104 contraindicații în sarcina și alăptare, 449-450
 pentru disfuncția microvasculară coronariană, 385
 luarea deciziilor cu privire la, 439 efectul asupra incidenței CAD, 3 efectul asupra rezultatelor cardiovasculare, 228 efectul asupra nivelurilor proteinei C-reactive, 106 efectul asupra toleranței la nitrați, 285 ghiduri pentru inițierea, 239-240 interacțiunea cu blocanții canalelor de calciu, 289
 niveluri de lipoproteine cu densitate joasă în, 246 ca prevenție primară, 434t, 439-442, 440f-441f, 442b, 444t, 475 la pacienții diabetici, 445, 447f la adulții vârstnici, 436 la pacienții cu hipercolesterolemie familială, 446-444 40-75 ani, 447-449 inițierea, peste 70 ani, 449 cu LDL-C mai mic de 190 mg/L, 445-446
 cu LDL-C de 190 mg/L sau mai mare, 443-444, 445f
 cu colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă, 444, 446f cu terapie cu nonstatine, 450-452 la adulții în vârstă, 436 siguranță, 446-447, 448f în populații clinice speciale, 450
 Terapia cu statine (Continuare)
 monitorizarea eficacității terapeutice a, 45450f
 la femei, 449-450
 la adulții mai tineri, 435 studii randomizate, 105 ca profilaxie secundară, 475, 481-482, 485
 efecte secundare, 439
 pentru prevenirea morții subite cardiace, 329, 334
 ținte de tratament, 94-95 *fajă de* statine cu doză fixă, 94-95
 Blocaj ganglionar stelat, pentru angina refractară, 423
 Terapia cu celule stem, 387
 pentru angina pectorală stabilă, 298
 Implantarea de stent, terapie antiplachetă duală după, 316-318, 317f, 318t
 Stenturi, coronariene
 agenți antiplachetari încorporați în, 349
 metal liber (BMS), 349
 tomografie computerizată coronariană angiografie de, 179, 180f
 cu eluare de droguri, rezerva de flux fracționată plasare ghidată, 196-197
 inovații în, 349-351, 350t malapozitie, 199-200
 Stent schele, bioresorbabile, 351, 351b coronarian CT angiography of, 179, 180f
 Stent struts, endothelialization of, 199-200
 Studiul STICH (Tratament chirurgical pentru insuficiența cardiacă ischemică), 164, 345
 Stres
 mecanisme comportamentale, 398
 mecanisme biologice, 397 epidemiologie, 395
 orientările societăților profesionale pe, 393, 407
 screening pentru, 407 tratament, 405, 408-410, 408b studii randomizate controlate ale, 407
 Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă de stres, 208-209, 237
 avantaje și dezavantaje, 209t în disfuncția microvasculară coronariană, 384, 384f
 acuratețea și eficacitatea diagnosticului, 209

cu dobutamina, 187-188
 linii directe pentru, 191, 210, 210t
 pentru detectarea ischemiei, 187-188 RMN de stres cu adenozină, 187-188, 189f
 RMN de stres cu dobutamina, 187-188
 RMN de stres vasodilatator, 188, 189f pentru evaluarea viabilității miocardice și a cicatricilor, 188-190, 190f valoare prognostică, 237 sensibilitate și specificitate, 208t, 209
 Ecocardiografie de stres, 329013-1292
 237
 avantaje și dezavantaje, 209t comparație cu tehnici imagistice alternative, 133
 electrocardiografie de efort, 133, 133, e1f
 utilizarea agentului de contrast în, 134 în disfuncția microvasculară coronariană, 382
 acuratețea și eficacitatea diagnosticului, 132-133, 209
 exerciții, 129, 208-209 ghiduri pentru, 210, 210t neinterpretabil, 209 indicații pentru, 132, 132b contrast miocardic, 382 indus de stimulare, 131 farmacologic, 129-131 dobutamina, 129-131 agenți de stres, 129-129, 129-129 vasodilatatoare, 130-131, 130.e1f valoare prognostică, 133 siguranță și fezabilitate, 132 sensibilitate și specificitate, 208t, 209 contrast de stres
 pentru opacificarea ventriculului stâng, 133-134
 pentru evaluarea perfuziei miocardice, 135-136
 Electrocardiografia de stres
 la pacienții cu CAD, 120-123 aritmii, 123 fals negative, 121 fals pozitive, 121 depresie ST, 122, 126 supradenivelare ST, 122-123 modificări ale undei T, 123 modele tipice ECG în, 123f

electrocardiografia de stres (*Continuare*) cu ecocardiografia de stres, 133, 133.e1f
 contraindicații pentru, 118-119, 119b, 123
 ghiduri pentru, 210
 indicații pentru, 118b pragul ischemic în, 118
 126 modalități și protocol, 118t, 118b în evaluarea preoperatorie pentru chirurgie noncardiacă, 126
 parametrii de prognostic, 123-125 răspunsul tensiunii arteriale, 124
 Scor pe bandă de alergare Duke, 124, 125f, 126 capacitate de efort, 124 răspuns la frecvența cardiacă, 124 ischemie miocardică silențioasă, 124-125
 ca instrument de evaluare a riscurilor, 236
 aspecte tehnice, 118-120 monitorizarea pacientului în timpul, 119, 119b pregătirea pacientului, 118 selecția pacientului, 118-119, 118b terminarea testului, 120, 120b pentru evaluarea eficacității terapeutice, 125-126
 la femei, 126
 Scintigrafie de perfuzie de stres, 237. *Vezi și* Imagistica cu radionuclizi
 Testarea de stres. *Vezi și tipuri specifice de teste de stres*
 avantaje și dezavantaje, acuratețe de diagnostic 209t, 209-210, exerciții 209t *versus* farmacologic, 147, 208-209
 goluri de, 120
 modalități de imagistică, 208-209, orientări 209t pentru selecția, 210-211 suprautilizare, 210-211
 farmacologic, 208-209 combinat cu imagistica de perfuzie miocardică PET, 148 contraindicații pentru, 209-210 *versus* testul de efort, 208-209, 211
 linii directoare pentru, 210 agenți de stres, 147, 148t pârținare de referință în, 156, 157f selecția testului, 208-210, 209t
 recomandări ghid, 210-212 AVC hemoragic, legat de aspirina, 456 ischemic, 18
 bypass arterial post-coronar, 339-340
 prevenire, 452, 453f, 485
 Studiu de evaluare a beneficiilor de morbiditate-mortalitate ale inhibitorului *I f* Ixabradine la pacienții cu boală coronariană (SIGNIFY), 294, 418
 Study of Myocardial Perfusion and Coronary Imaging Roles in Coronary Artery Disease (Studiul SPARC), 165
 Studiul Nicroandilului în angina pectorală la vârstnici (SNAPE), 296
 Stimularea nervoasă electrică subcutanată (SENS), 423
 Inhibitori de subtilizină/kexină de tip 9 (PCSK9), 450-451, 482
 Supraviețuitori de stop cardiac brusc ablație cu cateter, 329-330 cu terapii medicale adjuvante, 328-329
 utilizarea defibrilatorului cardioverter implantabil în, 328-329
 intervenții chirurgicale în, 330
 Moarte subită cardiacă, 324
 din sindroame coronariene acute, 323
 din ischemia miocardică acută, 323 la sportivi, 474
 din modificările structurale legate de CAD, 324
 definiție, 1, 321
 epidemiologie, 321
 din insuficiență cardiacă, 324
 ca manifestare inițială a CAD, 323 din cardiomiopatie ischemică, 324 din infarct miocardic, 323 în timpul convalescenței infarctului miocardic, 323 fiziopatologie, 321-324, 322f prevenire, 321-336 relație cu CAD, 5 rezultate ECG de stres, 124, 125f stratificarea riscului pentru, 325t
 prevenirea secundară a, 324-330 din aritmii ventriculare, 324, 329
 Screeningul suicidului, 407 Aritmii supraventriculare, induse de efort, 123
 Studiul Tratatamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH), 164, 345
 Studiul SWAN (Angina pectorală stabilă simptomatică), 296
 Simpatectomie

Evaluarea factorilor de risc

Hipertensiune arterială și obezitate

O măsurare precisă a tensiunii arteriale necesită ca pacientul să se odihnească timp de 5 minute, iar la măsurarea tensiunii arteriale, acesta are ambele picioare pe podea, picioarele încrucișate, spatele sprijinit și brațul menținut la nivelul inimii. ⁵² Tensiunea arterială trebuie măsurată la ambele brațe. O diferență de 15 mm Hg sau mai mare se datorează adesea stenozei arterei subclaviere și este asociată cu risc crescut de boală arterială periferică, boală cerebrovasculară și deces cardiovasculară (raportul de risc 1,7, interval de încredere [IC] 95%, 1,1-2,5). ⁵³ Greutatea corporală trebuie măsurată și greutatea indexată în funcție de înălțime (kg/m2

cardiac, pentru angină refractară, 423
 chirurgical toracic, pentru angină refractară, 423
 Studiu privind angina pectorală stabilă simptomatică (SWAN), 296
 Sindromul X, 75, 374-376
 Sinergia între intervenția coronariană percutanată cu TAXUS și studiul de chirurgie cardiacă (SYNTAX), 27, 246, 343, 345, 347, 368
 SYNTAX Scor, 197, 198f, 237, 343, 347, 364, 369
 Studiul SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), 27, 246, 343, 345, 347, 364-365, 368
 Studiul de evaluare sistematică a riscului coronarian (SCORE), 12
 Lupus eritematos sistemic, 10
 Studiu de intervenție a tensiunii arteriale sistolice (SPRINT), 6-7, 454, 481

T
 Tahicardie, evaluarea, 86
 TACT (Trial to Assess Chelation Therapy), 298
 Studiul TAILOR-PCI, 42
 Imagistica moleculară țintită, 170-171
 Procesul TAXUS-IV, 367-368
 Procesul TECOS, 357, 358t
 Evaluare randomizată cu telmisartan
 Studiu la subiecții cu intoleranță la ACE cu boală cardiovasculară (TRANSCEND), 291
 Studiul TERISA (Evaluarea diabetului de tip 2 a ranolazinei la subiecții cu angină cronică stabilă), 413
 Testosteron, ca tratament refractar al anginei, 418
 Terapie de substituție cu testosteron, 9-10
 Procesul THEMIS, 311
 Studiul Tromboliza în infarctul miocardic (TIMI), 12
 Terapie trombolitică, intermitentă, pentru angina pectorală refractară, 418
 Tromboză, mediată de trombocite, 303
 TIBET (Total Ischemic Burden European Trial), 299
 Ticagrelor
 în sindromul coronarian acut, 309-311, 310f
 comparație cu clopidogrel, 309-311, 310f
 utilizare pe termen lung, 312
 efecte secundare, 310
 la pacienții stabili, 311
 Ticlopidină, 304
 Studiul TIMI (Tromboliza în infarctul miocardic), 12
 Imagistica Doppler tisulară, 137-138, 138f
 Abuzul de tutun. *A se vedea, de asemenea,* Evaluarea fumatului, 84
 Colesterol total, 88
 Total Ischemic Burden European Trial (TIBET), 299
 Ocluzii totale, revascularizarea, 346-349
 Procesul TRA2P-TIMI 50, 313
 Procesul TRACER, 313
 Medicamente din plante tradiționale chinezești, ca tratament refractar al anginei, 419
 Biomarkeri transcriptomici, 107-110
 Studiul TRANSEND (Studiu de evaluare randomizată cu telmisartan la subiecții cu intoleranță la ACE cu boală cardiovasculară), 291
 Acizi grași trans, 256, 436-437
 Dilatație ischemică tranzitorie (TID), 150, 151f-152f
 Test pe banda de alergare. *Consultați* Testul de exercițiu pe banda de alergare
 Studiul Tratatamentul HDL pentru a reduce incidența evenimentelor vasculare (HPS2-THRIVE), 360
 Tratatamentul cu ranolazină în disfuncția coronariană microvasculară: impactul asupra ischemiei miocardice anginoase (RWISE), 293
 Trial to Assess Chelation Therapy (TACT), 298
 Studiu de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor de către Prasugrel

(TRITON-TIMI 38), 307-308, 309f, 363
 Studiu de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor de către Prasugrel (TRITON-TIMI 38), 363
 Antidepresive triciclice, 399
 Trial PCI TRIGGER, 308-309
 Trigliceride, 89-90. *Vezi, de asemenea,* definiția hipertrigliceridemiei, 89 scăderea legată de efort, 262 niveluri de post/nepost, 89, 90f relația cu riscul de boli cardiovasculare, 104-105
 terapii pentru reducerea, 104-105, 228
 Trimetazidină, 386 reacții adverse, 295 acțiuni farmacologice, 295, 295f ca tratament al anginei refractare, 412, 416 ca tratament al anginei stabile, 295 comparație cu nifedipină, 295 comparație cu propranolol, 299 eficacitate, 295
 Studiu european multicentric cu trimetazidină, 299
 Trimetazidină în Polonia (TRIMPOL), 299
 Studiul Trimetazidină în Polonia (TRIMPOL II), 416
 Studiul TRIMPOL II (Trimetazidină în Polonia), 416
 Studiul TRIMPOL (Trimetazidină în Polonia), 299
 Studiul TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes By Optimizing Platelet Inhibition by Prasugrel), 307-308, 309f, 363
 Troponină, 99-100
 la indivizi asimptomatici, 459 bioteste, 1, 99-100 ca instrument de screening, 459
 Troponina I, 220, 244
 Troponin T, 220, 243-244, 246
 Factorul de creștere a tumorii-B, 48
 Factor de necroză tumorală, 47, 47f
 Studiul TWENTE (Prospective Randomized Trial of Zotarolimus-Eluting Stents and Everolimus-Eluting Stents), 368-369
 Procesul TWILIGHT, 312-313, 316
 Evaluarea diabetului de tip 2 a ranolazinei la subiecții cu angină cronică stabilă (TERISA), 413

U
 UKPDS (Studiu prospectiv asupra diabetului în Regatul Unit), 356-357, 361
 Ultrasunete, intravasculare (IVUS), 199
 comparație cu tomografia cu coerență optică (OCT), 199-201, 200b
 Subponderal, 483
 Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică din Regatul Unit (NICE)
 Ghidurile de farmacoterapie pentru angina pectorală, 296
 orientări privind testele de stres, 211
 Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS), 356-357, 361
 Grupul operativ preventiv al Statelor Unite, ghiduri pentru screeningul bolilor cardiovasculare aterosclerotice, 460-461, 462t-463t
 Acid uric, ca biomarker al bolii coronariene, 5-6
 Urokinaza, ca tratament refractar al anginei, 418

V
 Studiul VA CARDS (Veterans Affairs Coronary Artery Revascularization in Diabetes Study), 364
 Vaccinările, ca prevenire secundară, 486
 Studiul VAD (Diabet cu Afaceri Veteranilor), 356, 358-359
 VALIANT (Valsartan în Acute Myocardial Infarct Trial), 291
 Studiul de evaluare a utilizării pe termen lung a valsartanului antihipertensiv (VALUE), 291
 Valsartan în studiu privind infarctul miocardic acut (VALIANT), 291
 VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), 291
 Boala cardiacă valvulară, ca factor de risc de ischemie miocardică, 74-75
 Factorul de creștere endotelial vascular (VEGF)

ca tratament refractar al anginei, 421
 ca tratament stabil al anginei, 298
 Vasodilatație dependentă de endoteliu, modificări ale, 61-62 independent de endoteliu, modificări ale, 59f, 62 mediate de flux, 58, 59f
 metaboliice
 în condiții hipoxice, 57, 57f în condiții normoxice, 57, 57f Vasodilatatoare, ca agenți de test de stres, 147, 148t, 188, 189f
 Consumul de legume, 8, 255, 436-437, 480b, 483-484
 Aritmii ventriculare, evaluarea, 86
 Ectopie ventriculară, 116
 Fibrilatie ventriculară, în moarte subita cardiacă, 5
 Verapamil
 interacțiuni medicamentoase, 292
 farmacocinetică, 289
 Studiu cooperativ al Administrației Veteranilor, 342
 Studiul Veterans Affairs Coronary Artery Revascularization in Diabetes Study (VA CARDS), 364
 Studiu privind diabetul pentru afacerile veteranilor (VAD), 356, 358-359
 Vitamina E, efect asupra toleranței la nitrați, 285
 Vitamine, efecte cardioprotectoare, 257
 VO **2**, 117
 Vorapaxar, 313, 319
 Vytorin, 482

W
 Mers pe jos, 260-261
 WALLSTENT, 349
 Warfarina, farmacogenomica, 42
 Studiul WHI (Women's Health Initiative), 387
 Studiul WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), 374, 376, 380-381, 385
 Semnalizare Wnt, 51
 Procesul WOEST, 314-316, 315f
 Femei
 rezultate adverse ale sarcinii în, 466 angina pectorală fără CAD obstructivă, 376, 377t
 CAD în
 ca cauză a mortalității, 4 estimarea probabilității, 81-82, 81t-82t evaluarea riscului, 235 factori de risc, 6, 235
 simptome, 80-81, 81t în studiile clinice cardiovasculare, 235 boli cardiovasculare în
 ca cauză a mortalității, 4, 235 factori de risc, 235 niveluri de lipoproteine cu densitate mare în, 88-89 hipertensiune în, 235
 prevalența infarctului miocardic în, 2, 235
 teste de diagnostic neinvazive CAD în, 217
 terapie cu statine în, 449-450
 electrocardiografie de stres în, 126 moarte subită cardiacă în, 321 cardiomiopatie Takotsubo în, 380 subreprezentare în studiile clinice, 80, 235
 Inițiativa pentru sănătatea femeilor (WHI), 10, 387
 Studiul de evaluare a sindromului ischemic al femeilor (WISE), 80-82, 374, 376, 379-381, 385
 Organizația Mondială a Sănătății (OMS), 28 de programe de screening a bolilor cardiovasculare aterosclerotice ctertia, 459-460
 Comitetul pentru Standarde Biologice, 91-92

X
 Xantasma, 83-84
 derivați de xantină
 pentru disfuncția microvasculară coronariană, 386
 ca tratament al anginei refractare, 425
 Xantoame, cutanate, 83-84, 84f-85f Xience Everolimus-Eluting Stent *versus* Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL), Trial 367 Xience V Everolimus-Eluting Stent System, SPIRIT Coronary Stent System6896 (S PIRIT)

Y
 Ani de viață pierduți (YLL), 16

⁴⁹⁹ pentru calcularea indicelui de masă corporală (IMC). Obezitatea este cel mai adesea definită de un IMC mai mare de 30 kg/m²; cu toate acestea, alte valori, cum ar fi circumferința taliei și raportul talie/șold, pot avea, de asemenea, utilitate clinică, deoarece măsurile adipozității centrale sau viscerale au fost descrise ca fiind predicatori ai riscului cardiovascular dincolo de greutate (vezi [Capitolul 19](#), Obezitate și CAD). Deși relația dintre obezitate și CAD este nuanțată, în general se recomandă monitorizarea și abordarea obezității în tratamentul CAD cronice.⁸

Dislipidemie

Mai multe descoperiri fizice au fost asociate cu dislipidemia. Xantoamele cutanate (și xantelasmele de pe pleoape) sunt colecții localizate de depozite de lipide în piele, adesea asociate cu anomalii lipide subiacente ([Fig. 7.3 și Fig. 7.4](#)).⁵⁴⁻⁵⁵ Corectarea idemiei de dislipire subiacentă poate duce uneori la ameliorarea xantoamelor. Xantoamele tendonului lui Ahile au fost raportate a fi o descoperire patognomonică pentru hipercolesterolemia familială.

CRT-D, Defibrilator pentru terapie cu resincronizare cardiacă; *ICD*, defibrilator cardioverter implantabil; *VS*, ventricular stâng; *FEVS*, fracția de ejeție a ventriculului stâng; *IM*, infarct miocardic; *NYHA*, Asociația Inimii din New York; *FV*, fibrilație ventriculară; *TV*, tahicardie ventriculară.

Modificat din Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. Ghidurile ACC/AHA/HRS 2008 pentru terapia bazată pe dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:e1—e62; și Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, și colab. Actualizare 2012 concentrată ACCF/AHA/HRS încorporată în ghidurile ACC/AHA/HRS 2008 pentru terapia bazată pe dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:e6-e75.

s-a sugerat că exercită un efect antiaritmie asupra ventriculilor.¹⁴⁰ Efectul antifibrotic al acestor medicamente poate explica cel puțin o parte din beneficiile lor.

Statine

Rolul statinelor în tratamentul bolii coronariene, în special la pacienții post-IM, este bine stabilit, dar utilizarea lor în scopul prevenirii primare a morții aritmice nu este bine stabilită. Datele limitate sugerează că o parte din beneficiul de supraviețuire al statinelor la acești pacienți ar putea fi legat de reducerea SCD.^{75, 141, 142 ***}

CASETA 25.1 Tratamentul pacienților cu angină pectorală, I Dovezi de ischemie miocardică și nu

Boala coronariană obstructivă * *

1. Disfuncție microvasculară coronariană
 - Funcția endotelială anormală
 - ACE-I
 - Inhibitori ai HMG CoA reductazei (statine)
 - Suplimentarea cu L-arginina
 - exercițiu aerobic
 - EECF pentru angina refractară
 - Funcție nonendotelială anormală
 - ̢-blocante/medicamente cu proprietăți a- și ̢-blocante
 - nitrați
 - Antianginal
 - ranolazina
 - ivabradină
 - derivați de xantină
 - nicorandil
2. Funcția anormală a mușchilor netezi (Angina Prinzmetal)
 - blocante ale canalelor de calciu
 - nitrați
3. Nocicepție cardiacă anormală
 - medicamente triciclice în doză mică
 - stimularea măduvei spinării
 - blocarea ganglionului stelat
 - terapie cognitiv-comportamentală

ACE-I, inhibitori ai enzimelor de conversie a angiotensinei; *EECF*, contrapulsare externă îmbunătățită.

*Modificare propusă a ghidurilor existente ale Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association privind angina instabilă și angina stabilă.^{15, 16}

Constatarea lipsei de CAD obstructivă în cadrul sindromului coronar acut (SCA), al anginei instabile și al bolii cardiace ischemice stabile este mai răspândită la femei în comparație cu bărbații ([Tabelul 25.3](#)).^{1, 24, 25} În Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS) pe 25.000 de bărbați și femei cu semne sau simptome de ischemie miocardică care au fost supuși angiografiei coronariene, 39% dintre femei și 11% dintre bărbați nu au demonstrat că nu CAD obstructivă.²⁶ Într-o cohortă canadiană retrospectivă din 2008 de 32.856 de pacienți suspecți de boală cardiacă ischemică care au suferit angiografie coronariană, 23,3% dintre femei față de 7,1% dintre bărbați

Boala cardiacă ischemică simptomatică la cei fără CAD obstructivă reprezintă un grup eterogen de tulburări cu mecanisme fiziopatologice variate care adesea se suprapun ([Fig. 25.3](#)). Endoteliul normal este o barieră protectoare, antitrombotică și antiinflamatoare și, de asemenea, mediază vasodilatația celulelor musculare netede vasculare. Majoritatea rezistenței vasculare coronariene este determinată de microvasculatura coronariană; în condiții fiziologice normale, doar 10% din rezistență este determinată de arterele coronare epicardice.^{40,41} În timp ce diferite mecanisme autonome, neurohormonale și metabolice influențează fluxul sanguin miocardic, disfuncția endotelială coronariană joacă un rol important în rezerva vasodilatatoare coronariană.⁴² Un diagnostic de disfuncție endotelială coronariană poate ajuta clinicianul să direcționeze către tratamentele disponibile în prezent care vizează endoteliul, deși lipsesc studiile controlate randomizate mari, în special la pacienții bine fenotipați cu CMD. La femeile simptomatice fără CAD obstructivă care au fost supuse testării reactivității coronariene, s-a constatat că cele care au avut antecedente de IM au mai multă disfuncție endotelială coronariană în comparație cu cele fără antecedente de IM.⁴³ În plus față de anomaliile funcționale vasculare legate de disfuncția endotelială și microvasculară,

ACC, Colegiul American de Cardiologie; AHA, Asociația Americană a Inimii; ASCVD, boală cardiovasculară aterosclerotică.

prevenirea este mai puțin clară. ⁵ Traectorii de îmbătrânire încep să divergă după vârsta de 75 de ani, iar prevenirea poate fi o prioritate mai puțin clinică sau pacient. ^{98, 99} Cu toate acestea, chiar și pacienții cu o sănătate medie la vârsta de 75 de ani este probabil să trăiască cel puțin încă 10 ani, un interval de timp în care se așteaptă ca statinele să ofere un beneficiu de reducere a riscului de ASCVD. ²⁵ Cu toate acestea, datele din studiile randomizate sunt echivoce pentru pacienții cu prevenție primară peste 75 de ani și nu se poate face nicio recomandare clară bazată pe dovezi.

Calculatorul de risc ACC/AHA poate fi utilizat pentru a estima riscul până la vârsta de 79 de ani. După vârsta de 60 de ani, estimările riscului pe 10 ani converg cu estimările riscului ASCVD pe viață, astfel încât riscul pe viață nu este calculat. ⁷ Evaluarea neinvazivă a aterosclerozei poate fi utilă la cei peste 75 de ani, deoarece un scor zero sau foarte scăzut de calciu în artera coronariană poate reflecta un risc scăzut de boală coronariană pe 10 ani (deși nu risc zero). ¹⁰⁰ Riscul de accident vascular cerebral poate fi în continuare crescut, deoarece calciul arterelor coronare este un predictor mai slab al accidentului vascular cerebral decât boala coronariană. ^{96, 100} Un indice gleznă-brahial mai mare de 0,90 indică un individ cu risc crescut de ASCVD. ¹⁰¹ O proteină C-reactivă mai mare de 2 mg/L poate fi, de asemenea, utilă, deoarece acesta a fost un criteriu de eligibilitate pentru prevenirea primară. Justificarea utilizării statinelor în prevenire: un studiu de intervenție care evaluează Rosuvastatin (JUPITER), în care terapia cu statine de mare intensitate (rosuvastatină 20 mg) s-a dovedit că reduce riscul de ASCVD în vârstă de 70 de ani. placebo. ^{* 75}